

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PALEXIA Depot 25 mg depottabletit
PALEXIA Depot 50 mg depottabletit
PALEXIA Depot 100 mg depottabletit
PALEXIA Depot 150 mg depottabletit
PALEXIA Depot 200 mg depottabletit
PALEXIA Depot 250 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 25 mg depottabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 25 mg tapentadolia.
Yksi 50 mg depottabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 50 mg tapentadolia.
Yksi 100 mg depottabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 100 mg tapentadolia.
Yksi 150 mg depottabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 150 mg tapentadolia.
Yksi 200 mg depottabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 200 mg tapentadolia.
Yksi 250 mg depottabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 250 mg tapentadolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

PALEXIA Depot 25 mg sisältää 1,330 mg laktoosia.
PALEXIA Depot 50 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
PALEXIA Depot 100 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
PALEXIA Depot 150 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
PALEXIA Depot 200 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
PALEXIA Depot 250 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

25 mg: Hennon ruskehtavanoranssi, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (5,5 mm x 10 mm), jossa toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H9”.

50 mg: Valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (6,5 mm x 15 mm), jossa toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H1”.

100 mg: Vaaleankeltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (6,5 mm x 15 mm), jossa toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H2”.

150 mg: Hennon vaaleanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (6,5 mm x 15 mm), jossa toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H3”.

200 mg: Vaaleanoranssi, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (7 mm x 17 mm), jossa toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H4”.

250 mg: Ruskehtavanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (7 mm x 17 mm), jossa toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H5”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

PALEXIA Depot on tarkoitettu voimakasta kipulääkitystä vaativan vaikean kroonisen kivun, jota voidaan hoitaa riittävästi ainoastaan opioideilla, hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen hoidettavan kivun vaikeusasteen, aiemman hoitokokemuksen ja potilaan seurantamahdollisuuksien mukaan.

PALEXIA Depot otetaan kaksi kertaa päivässä, noin 12 tunnin välein.

Hoidon aloittaminen

Hoidon aloittaminen potilaille, jotka eivät parhaillaan käytä opioidikipulääkkeitä

Potilas aloittaa hoidon 50 mg:n tapentadolikerta-annoksina, joka otetaan kaksi kertaa päivässä otettavana depottablettina.

Hoidon aloittaminen potilaille, jotka käyttävät parhaillaan kipulääkkeitä

Kun potilas siirtyy opioideista PALEXIA Depot -tabletteihin ja valitaan aloitusannosta, aiemmin käytetty lääkevalmiste, antotapa ja keskimääräinen vuorokausiannos on otettava huomioon. Tämä saattaa edellyttää suurempaa PALEXIA Depot -aloitusannosta potilaille, jotka käyttävät parhaillaan opioideja, verrattuna niihin, jotka eivät käytä ennestään opioideja PALEXIA Depot -hoitoa aloitettaessa.

Annostitraus ja ylläpitohoito

Annos titrataan hoidon aloittamisen jälkeen lääkkeen määräävän lääkärin tarkassa seurannassa yksilölliselle annostasolle, jolla saadaan riittävä analgesia ja haittavaikutukset pysyvät mahdollisimman vähäisinä.

Kliinisistä tutkimuksista saatu kokemus viittaa siihen, että annostitraus tapentadolin 50 mg:n lisäyksinä kaksi kertaa päivässä otettavina depottabletteina kolmen päivän välein sai kivun useimmilla potilailla riittävästi hallintaan. Annoksen yksilölliseen säätämiseen voidaan käyttää myös 25 mg tapentadolia sisältäviä depottabletteja.

PALEXIA Depot -tablettien kokonaisvuorokausiannoksia yli 500 mg tapentadolia ei ole vielä tutkittu eikä niitä sitä siksi suositella.

Hoidon keskeyttäminen

Tapentadolihoitoon äkillisen keskeyttämisen jälkeen saattaa esiintyä vieroitusoireita (ks. kohta 4.8). Jos potilas ei enää tarvitse tapentadolihoitoa, annosta suositellaan pienentämään vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse säätää (ks. kohta 5.2).

PALEXIA Depot -tabletteja ei ole tutkittu kontrolloiduissa tehoa selvittävässä tutkimuksessa potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, eikä valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle siksi suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse säätää (ks. kohta 5.2).

PALEXIA Depot -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tähän potilasryhmään kuuluvien potilaiden hoito on aloitettava alhaisimmalla saatavilla olevalla vahvuudella eli 25 mg:n tapentadolidepottableteilla, ja niitä saa ottaa vain kerran 24 tunnin aikana. Hoidon alussa yli 50 mg päivittäistä annosta tapentadolia depottabletteina ei suositella. Jatkohoidossa on seurattava analgesian säilymistä ja hoidon siedettävyyden pysymistä hyväksyttävällä tasolla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

PALEXIA Depot -tabletteja ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle siksi suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei yleensä tarvitse säätää. Iäkkäillä potilailla esiintyy kuitenkin todennäköisemmin munuaisten ja maksan toiminnan heikkenemistä, joten annos on valittava huolellisesti suositusten mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

PALEXIA Depot -tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. PALEXIA Depot -tabletteja ei siksi suositella tämän potilasryhmän hoitoon.

Antotapa

PALEXIA Depot -tabletit on nieltävä kokonaisina, niitä ei saa jakaa eikä pureskella, jotta niiden pitkävaikutteiset ominaisuudet säilyvät. PALEXIA Depot -tabletit on otettava riittävän nestemäärän kanssa. PALEXIA Depot -tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tapentadoli tabletin kuori ei välttämättä hajoa kokonaan elimistössä. Sulamaton osa voi tällöin poistua ulosteen mukana ja näkyä ulosteessa. Tällä löydöksellä ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä, koska tabletin vaikuttava aine on jo imeytynyt.

4.3 Vasta-aiheet

PALEXIA Depot -tablettien käyttö on vasta-aiheista

- jos potilas on yliherkkä tapentadolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- jos vaikuttavat aineet, joilla on μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, ovat vasta-aiheisia, esim. potilaille, joilla on merkittävä hengityslama (ilman seurantaa tai elvytyslaitteiden puuttuessa), sekä akuuttia tai vaikeaa keuhkoastmaa sairastaville potilaille tai potilaille, joilla on hyperkapnia
- jos potilaalla on tai epäillään olevan paralyyttinen ileus
- jos potilaalla on akuutti alkoholista, unilääkkeistä, keskushermostoon vaikuttavista kipulääkkeistä tai psykotrooppisista vaikuttavista aineista aiheutuva myrkytys (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Väärinkäytön ja riippuvuusoireyhtymän mahdollisuus

PALEXIA Depot -tabletit voivat aiheuttaa riippuvuutta ja niihin voi liittyä väärinkäyttöä. Tämä on otettava huomioon määrättäessä tai toimitettaessa PALEXIA Depot -tabletteja tilanteissa, joissa virheellisen käytön, väärinkäytön, riippuvuuden tai ajanvietekäytön katsotaan olevan mahdollista. Jos potilas saa hoitoa vaikuttavilla aineilla, joilla on μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, häntä on seurattava tarkoin väärinkäytön ja riippuvuuden havaitsemiseksi.

Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttama riski

PALEXIA Depot ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman ja kuoleman. Näiden riskien takia mainittuja rauhoittavia lääkkeitä pitää määrätä vain potilaille, joille muut vaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos päätetään määrätä PALEXIA Depot -tabletteja samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt.

Potilaita pitää seurata tarkoin hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. Tämän vuoksi suositellaan painokkaasti, että potilaalle ja hänen huoltajilleen kerrotaan näiden oireiden huomioimisen tärkeys (ks. kohta 4.5).

Hengityslama

PALEXIA Depot -tabletit saattavat aiheuttaa suurina annoksina käytettynä tai μ -opioidireseptoriagonisteille herkille potilaille annettuna annosriippuvaista hengityslamaa. PALEXIA Depot -tabletteja on siksi annettava varoen potilaille, joiden hengitystoiminnot ovat heikentyneet. Muita sellaisia kipulääkevaihtoehtoja on harkittava, joilla ei ole μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, ja PALEXIA Depot -tabletteja voidaan käyttää näille potilaille vain lääkärin tarkassa valvonnassa pienimpänä tehokkaana annoksena. Jos hengityslamaa ilmaantuu, se on hoidettava samoin kuin μ -opioidireseptoriagonismista aiheutuva hengityslama aina hoidetaan (ks. kohta 4.9).

Pään vammat ja kohonnut kallonsisäinen paine

PALEXIA Depot -tabletteja ei saa käyttää potilailla, jotka saattavat olla erityisen alttiita hiilidioksidiretention kallonsisäisille vaikutuksille, joihin viittaavat esimerkiksi kohonnut aivopaine, alentunut tajunnantaso tai kooma. Analgeetit, joilla on μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, saattavat hämärtää tilan kliinistä kulkua, jos potilaalla on pään vamma. PALEXIA Depot -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on pään vamma ja aivokasvain.

Kouristuskohtaukset

PALEXIA Depot -tabletteja ei ole tutkittu systemaattisesti potilailla, joilla on kouristustauti, ja tämä potilasryhmä suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. PALEXIA Depot -tabletteja, kuten muitakaan analgeetteja, joilla on μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut kouristustauti tai jokin tila, joka saattaa suurentaa potilaan kouristusriskiä. Lisäksi PALEXIA Depot -tabletit saattaa lisätä kouristuskohtausten vaaraa potilailla, jotka käyttävät muita kouristuskohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

PALEXIA Depot -tabletteja ei ole tutkittu kontrolloiduissa tehoa selvittävässä tutkimuksessa potilailla, joilla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, eikä valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle siksi suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla systeeminen altistus kasvoi 2-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla systeeminen altistus kasvoi 4,5-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. PALEXIA Depot -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2), erityisesti hoidon alussa.

PALEXIA Depot -tabletteja ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, eikä valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle siksi suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Haiman/sappiteiden sairauksia sairastavat potilaat

Vaikuttavat aineet, joilla on μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, saattavat aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen kouristelua. PALEXIA Depot -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on sappitiesairaus, akuutti haimatulehdus mukaan lukien.

Agonisti-antagonistiopioidit

PALEXIA Depot -tablettien käytössä yhdessä μ -opioidiantagonisti-agonistien (kuten pentatsosiinin, nalbufiinin) tai osittaisten μ -opioidiagonistien (kuten buprenorfiinin) kanssa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilas saa buprenorfiinihoitoa opioidiriippuvuuden hoitoon, vaihtoehtoisia hoitomuotoja (esim. buprenorfiinihoidon keskeyttämistä tilapäisesti) on harkittava, jos puhtaiden μ -opioidireseptoriagonistien (kuten tapentadolin) käyttö on tarpeen akuutin kiputilan yhteydessä. Yhdistelmäkäytössä buprenorfiinin kanssa voidaan tarvita tavanomaista suurempia annoksia puhtaita μ -opioidireseptoriagonisteja. Haittavaikutuksia, kuten hengityslamaa, on tällöin seurattava tarkoin.

PALEXIA Depot -depottabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rauhoittavat lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden sukuiset aineet

PALEXIA Depot -tablettien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (muut opioidit, yskänlääkkeet tai korvaushoito, barbituraatit, psykoosilääkkeet, H1-antihistamiinit, alkoholi) lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska niillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Sen vuoksi, jos harkitaan PALEXIA Depot -tablettien samanaikaista käyttöä hengitystä tai keskushermostoa lamaavan aineen kanssa, toisen tai molempien aineiden annoksen pienentämistä pitää harkita ja hoidon kestoa pitää rajoittaa (ks. kohta 4.4).

Agonisti-antagonistiopioidit

PALEXIA Depot -tablettien käytössä yhdessä μ -opioidiantagonisti-agonistien (kuten pentatsosiinin, nalbufiinin) tai osittaisten μ -opioidiagonistien (kuten buprenorfiinin) kanssa on noudatettava varovaisuutta (ks. myös kohta 4.4).

PALEXIA Depot voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), trisykliset masennuslääkkeet ja psykoosilääkkeet.

Serotoniinisyndroomaa on raportoitu ajallisessa yhteydessä PALEXIA Depot -tablettien terapeutiseen käyttöön, kun sitä on käytetty yhdessä serotoninergisten lääkeaineiden kanssa, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja trisykliset masennuslääkkeet. Serotoniinisyndrooma on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani klonus (nykimäkouristus)
- indusoitu klonus tai silmän klonus, johon liittyy kiihtyneisyys ja runsas hikoilu
- vapina ja heijastevilkkaus
- suurentunut lihasjänteys, johon liittyy ruumiinlämpö $> 38\text{ °C}$ sekä indusoitu silmän nykimäkouristus.

Oireet paranevat yleensä nopeasti, kun serotoninergisen lääkkeen käyttö lopetetaan. Oireita hoidetaan niiden luonteen ja vaikeusasteen mukaisesti.

Tapentadolin pääasiallinen eliminaatioreitti on uridiinidifosfaattitransferaasin (UGT), pääasiassa isomuotojen UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7, välittämä konjugoituminen glukuronihapon kanssa. Näiden isoentsyymien voimakkaiden estäjien (esim. ketokonatsolin, flukonatsolin, meklafenaamihapon) samanaikainen annostelu voi lisätä systeemistä altistusta tapentadolille (ks. kohta 5.2).

Tapentadolia saavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikainen lääkitys entsyymejä voimakkaasti indusoivilla lääkeaineilla (esim. rifampisiini, fenobarbitaali, mäkikuisma (*hypericum perforatum*)) aloitetaan tai lopetetaan, koska tämä saattaa laskea lääkityksen tehoa tai lisätä haittavaikutuksia.

PALEXIA DEPOT -hoitoa on vältettävä, jos potilas käyttää monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä tai on käyttänyt niitä edellisten 14 päivän aikana, koska siitä saattaa aiheutua additiivisia vaikutuksia synapsien noradrenaliinipitoisuuksiin, mistä saattaa aiheutua sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten hypertensiivinen kriisi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Kehityksen viivästymistä ja sikiötoksisuutta kuitenkin havaittiin farmakologisesti liioitellun suurten annosten seurauksena (μ -opioidi reseptoreihin liittyviä keskushermostovaikutuksia terapeuttisia annoksia suuremmilla annoksilla). Vaikutukset postnataalikehitykseen havaittiin jo raskauden aikana tasolla, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL) (ks. kohta 5.3).

PALEXIA Depot -tabletteja tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on siitä sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi.

Synnytys

Tapentadolin vaikutusta ihmisen synnytykseen ei tiedetä. PALEXIA Depot -tabletteja ei suositella naisille synnytyksen aikana eikä juuri ennen synnytystä. Koska tapentadolilla on μ -opioidi reseptoriagonistisia vaikutuksia, tapentadolia käyttäneiden äitien vastasyntyneitä lapsia on seurattava hengityslaman havaitsemiseksi.

Imetys

Tapentadolin erittymisestä maitoon ei ole tietoa. Tapentadolin on päätelty erittyvän maitoon tutkimuksen perusteella, jossa tapentadolia saaneet rottaemot imettivät poikasiaan (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä imetettävälle lapselle ei siksi voida sulkea pois. PALEXIA Depot -tabletteja ei saa käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

PALEXIA Depot -tableteilla saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska se saattaa vaikuttaa haitallisesti keskushermoston toimintaan (ks. kohta 4.8). Tällaista on syytä odottaa etenkin hoidon alussa, annosmuutosten yhteydessä sekä alkoholin tai rauhoittavien lääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4). Potilaille on kerrottava, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

4.8 Haittavaikutukset

PALEXIA Depot -tableteilla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä ja keskivaikkeitä. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset kohdistuivat ruoansulatuselimistöön ja keskushermostoon (pahoinvointi, huimaus, ummetus, päänsärky ja uneliaisuus).

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset havaittiin PALEXIA Depot -tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheysiksi on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

HAITTAVAIKUTUKSET

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä			Lääkeaineyleherkkyys*	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahalun heikkeneminen	Painon lasku	
Psykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, masentuneisuus, unihäiriöt, hermostuneisuus, levottomuus	Desorientaatio, sekavuustila, agitaatio, havaitsemiskyvyn häiriöt, poikkeavat unet, euforinen mielenala	Lääkeaine-riippuvuus, ajattelun poikkeavuudet
Hermosto	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky	Huomiokyvyn häiriöt, vapina, tahattomat lihassupistukset	Tajunnantason aleneminen, muistin heikkeneminen, psyykkisen tilan heikkeneminen, synkopee, sedaatio, tasapainohäiriöt, dysartria, hypesiesia, parestesiat	Kouristukset, presynkopee, koordinaatio-kyvyn poikkeavuudet
Silmät			Näkökyvyn häiriö	
Sydän			Tihentynyt syketaajuus, harventunut syketaajuus, sydämentykytys	
Verisuonisto		Punastelu	Alentunut verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus		Hengityslama
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, ummetus	Oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt	Epämiellyttävät tuntemukset vatsassa	Suolen tyhjentymisen heikkeneminen
Iho ja ihonalainen kudokset		Kutina, liikkahikoilu, ihottuma	Urtikaria	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsanamisen aloitusvaikeus, pollakisuria	
Sukupuolielimet ja rinnat			Sukupuolitoimintojen häiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, väsymys, tunne kehon lämpötilan muutoksista, limakalvojen kuivuus, turvotus	Lääkkeiden vieroitusoireyhtymä, epänormaali olo, ärtyisyys	Juopuneisuuden tunne, rentouden tunne

* Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvinaisia tapauksia angioödeemaa, anafylaksiaa ja anafylaktista shokkia.

PALEXIA Depot -tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa enintään vuoden ajan valmistellee altistuneilla potilailla esiintyi vähän viitteitä vieroitusoireista hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen, ja

silloin kun oireita esiintyi, ne luokiteltiin lieviksi. Lääkärin on kuitenkin seurattava vieroitusoireiden ilmaantumisesta (ks. kohta 4.2) ja annettava asianmukaista hoitoa niiden ilmaantuessa.

Itsemurha-ajatusten ja itsemurhien riski on tunnetusti suurempi kroonisesta kivusta kärsivillä potilailla. Lisäksi aineisiin, joilla on voimakas vaikutus monoaminergiseen järjestelmään, on liittynyt lisääntyneitä itsemurha-alttiutta masennuksesta kärsivillä potilailla etenkin hoidon alussa. Tällaisesta riskin lisääntymisestä ei ole näyttöä tapentadolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Tapentadoliyliannoksesta ihmisellä on hyvin vähän kokemusta. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että tapentadoliymyrkytyksen yhteydessä on syytä odottaa samankaltaisia oireita kuin käytettäessä muita keskushermostoon vaikuttavia analgeetteja, joilla on μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia. Näitä oireita ovat periaatteessa, kliinisen tilanteen mukaan, etenkin mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, tajuttomuushäiriöt koomaan saakka, kouristukset ja hengityslama hengityspysähdykseen saakka.

Hoito

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä μ -opioidiagonismin oireiden hoitamiseen. Jos tapentadoliyliannostusta epäillään, avoimien hengitysteiden varmistaminen ja avusteisen tai kontrolloidun ventilaation aloittaminen on huomioitava ensisijaisesti.

Puhtaat opioidireseptoriantagonistit, kuten naloksoni, ovat spesifisiä vastalääkkeitä opioidiyliannostuksesta aiheutuvan hengityslaman hoitoon. Yliannostuksesta aiheutuva hengityslama saattaa kestää pidempään kuin opioidireseptoriantagonistin vaikutus. Opioidireseptoriantagonistin anto ei korvaa hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron jatkuvaa seurantaan opioidiyliannostuksen jälkeen. Jos optimaalista vastetta opioidireseptorien antagonistille ei saada tai vaste on vain lyhykestoinen, antagonistia (esim. naloksonia) on annettava ylimääräinen annos valmisteiden valmistajan antamien ohjeiden mukaan.

Vaikuttavan aineen imeytymisen vähentämistä lääkehiilen tai mahahuuhtelun avulla voidaan harkita, jos lääkkeen ottamisesta on kulunut alle 2 tuntia. Tätä ennen on potilaan ilmatiet varmistettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, muut opioidit

ATC-koodi: N02AX06

Tapentadoli on voimakas analgeetti, jolla on μ -reseptoriopioidiagonistisia ja lisäksi noradrenaliinin soluunottoa estäviä ominaisuuksia. Tapentadolin analgeettiset vaikutukset syntyvät suoraan ilman farmakologisesti vaikuttavaa aktiivista metaboliittia.

Tapentadolin teho on osoitettu prekliinisissä nosiseptiivisen, neuropaattisen, viskeraalisen ja tulehduskivun kipumalleissa. Teho on varmistettu tapentadolidepottableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei-malignin nosiseptiivisen ja neuropaattisen kroonisen kivun, sekä kasvaimen aiheuttaman kroonisen kivun yhteydessä. Nivelrikosta ja kroonisesta alaselkäkivusta aiheutuvaan kipuun liittyneissä tutkimuksissa tapentadolilla todettiin olevan samankaltainen analgeettinen teho kuin vertailuvalmisteena käytetyllä voimakkaalla opioidilla. Kivuliaaseen diabeettiseen perifeeriseen neuropatiaan liittyneessä tutkimuksessa tapentadoli erosi verrokkina käytetystä lumelääkkeestä.

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon: Ihmisillä tehdyssä perusteellisessa QT-ajan tutkimuksessa tapentadolin useista hoitoannoksista ja hoitoannoksia suuremmista annoksista ei todettu vaikutuksia QT-aikaan. Tapentadolilla ei myöskään ollut merkityksellistä vaikutusta muihin EKG-muuttujiin (sydämen syketaajuuteen, PR-aikaan, QRS-heilahduksen keston, T-aaltoon tai U-aallon morfologiaan).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset PALEXIA Depot -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa vaikeassa kroonisessa kivussa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Tapentadolihoidokäytäntöjä selvitettiin kahdessa valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehdyssä tutkimuksessa. Tapentadolidepottablettien teho on varmistettu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa KF5503/58. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli alaselkäkipua, jossa oli neuropaattinen komponentti. Kivun keskimääräinen voimakkuus väheni tapentadoliryhmässä yhtä paljon kuin vertailuvalmistetta (yhdistelmähoito tapentadolidepottableteilla ja lääkeaineen välittömästi vapauttavilla pregabaliinitableteilla) saaneessa ryhmässä.

Avoimeen, satunnaistettuun monikeskustutkimukseen KF5503/60 osallistuneilla potilailla oli vaikeaa kroonista alaselkäkipua, jossa oli neuropaattinen komponentti. Tapentadolidepottabletit vähensivät kivun keskimääräistä voimakkuutta merkittävästi.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kerta-annoksena (paastotilassa) annetun PALEXIA Depot -tabletin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 32 % laajan ensikierron metabolian vuoksi. Suurin tapentadolipitoisuus seerumissa havaitaan 3–6 tunnin kuluttua depottablettien antamisen jälkeen.

AUC-arvon suurenemista suhteessa annokseen on havaittu, kun depottabletteja on käytetty hoitoannoksina.

Toistuvilla annoksilla toteutetussa tutkimuksessa, jossa tapentadolia annettiin kaksi kertaa päivässä 86 mg:n ja 172 mg:n annoksina depottabletteina, vaikuttavan kanta-aineen kertymissuhteeksi todettiin noin 1,5, joka määritettiin ensisijaisesti antovälin ja tapentadolin näennäisen puoliintumisajan perusteella. Vakaan tilan tapentadolipitoisuus saavutetaan seerumissa toisena hoitopäivänä.

Ruoan vaikutus

AUC-arvo suureni 8 % ja huippupitoisuus (C_{max}) suureni 18 %, kun depottabletit annettiin runsasrasvaisen ja hyvin kaloripitoisen aamiaisen jälkeen. Arvion mukaan tällä ei ole kliinistä merkitystä, koska se on tutkimuspotilaiden välillä todetun tapentadolin farmakokineettisten muuttujien normaalin vaihteluvälin puitteissa. PALEXIA Depot -tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Tapentadoli jakaantuu laajasti kaikkialle elimistöön. Laskimoon tapahtuneen annon jälkeen tapentadolin jakaantumistilavuus (V_z) on 540 +/- 98 l. Sitoutuminen seerumin proteiineihin on vähäistä, noin 20 %.

Metabolia

Tapentadolin metabolia ihmisellä on tehokas. Noin 97 % kanta-aineesta metaboloituu. Tapentadolin pääasiallinen metaboliareitti on konjugaatio glukuronihapon kanssa, jolloin muodostuu glukuronideja. Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen noin 70 % annoksesta erittyy virtsaan konjugoituneina muotoina (55 % glukuronidiksi ja 15 % tapentadolin sulfaatiksi muuntuneena).

Uridiiniidifosfaattiglukuronyylitransferaasi (UGT) on glukuronidaatioon osallistuva pääasiallinen entsyymi (lähinnä isomuodot UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7). Vaikuttavasta aineesta yhteensä 3 % erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena virtsaan. Tapentadoli metaboloituu lisäksi N-desmetyylitapentadoliksi (13 %) CYP2C9- ja CYP2C19-isotsyymien kautta ja hydroksitapentadoliksi (2 %) CYP2D6-isotsyymien kautta, ja ne metaboloituvat edelleen konjugoitumalla. Tämän vuoksi sytokromi P450 -järjestelmän välittämä vaikuttavan aineen metabolia ei ole yhtä tärkeä kuin glukuronidaatio.

Yhdelläkään metaboliitilla ei ole analgeettista vaikutusta.

Eliminaatio

Tapentadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan (99 %) munuaisten kautta.

Kokonaispuhdistuma on laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 1530 +/- 177 ml/min. Terminaalinen puoliintumisaika suun kautta tapahtuneen annon jälkeen on keskimäärin 5–6 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Keskimääräinen altistus (AUC) tapentadolille oli eräässä tutkimuksessa samankaltainen iäkkäillä potilailla (65–78-vuotiailla) verrattuna nuoriin aikuisiin (19–43-vuotiaisiin), kun iäkkäiden potilaiden keskimääräisen huippupitoisuuden (C_{max}) todettiin olevan 16 % pienempi nuoriin aikuisiin verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

Tapentadolin AUC- ja C_{max} -arvot olivat verrannolliset potilailla, joilla oli erilainen munuaisten toiminta-aste (normaalista vaikeaan vajaatoimintaan). Altistuksen (AUC-arvon) tapentadoli-O-glukuronidille havaittiin sitä vastoin suurenevan munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen pahenemisen myötä. Tapentadoli-O-glukuronidin AUC-arvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 1,5 kertaa, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 2,5 kertaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 5,5 kertaa suurempi verrattuna niihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Maksan vajaatoiminta

Tapentadolin annosta aiheutui suurempi altistus ja tapentadolipitoisuus seerumissa, kun potilaalla oli maksan vajaatoimintaa verrattuna tutkimuspotilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tapentadolin farmakokineettisten muuttujien suhde oli lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna maksan toiminnan osalta normaalien tutkimushenkilöiden ryhmään seuraavat: AUC-arvo 1,7 ja 4,2, C_{max} 1,4 ja 2,5, ja $t_{1/2}$ 1,2 ja 1,4. Tapentadoli-O-glukuronidin muodostumisnopeus oli hitaampi, jos potilaan maksan vajaatoiminnan vaikeusaste oli suurempi.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Tapentadoli metaboloituu pääasiassa glukuronidaation kautta, ja vain pieni osa metaboloituu hapetusreittien välityksellä.

Koska glukuronidaatio on suurikapasiteettinen/affiniteetiltaan heikko järjestelmä, joka ei kyllästy helposti edes sairauden yhteydessä, ja koska vaikuttavan aineen hoitopitoisuudet ovat yleensä selvästi pienemmät kuin glukuronidaation mahdolliseen estymiseen tarvittavat pitoisuudet, glukuronidaatiosta aiheutuvat kliinisesti olennaiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Lääkeaineiden välisiä

yhteisvaikutuksia parasetamolilla, naprokseenilla, asetyylisalisyylihapolla ja probenesidillä selvittäneessä tutkimussarjassa tutkittiin näiden vaikuttavien aineiden mahdollista vaikutusta tapentadolín glukuronidaatioon. Tutkimuksissa tutkittavana olleista vaikuttavista aineista naprokseenin (500 mg kaksi kertaa päivässä kahden päivän ajan) ja probenesidin (500 mg kaksi kertaa päivässä kahden päivän ajan) havaittiin suurentavan tapentadolín AUC-arvoa (naprokseeni 17 % ja probenesidi 57 %). Näissä tutkimuksissa ei yleisesti ottaen havaittu kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia tapentadolipitoisuuteen seerumissa.

Tapentadolilla, metoklopramidilla ja omepratsolilla tehty yhteisvaikutustutkimus selvitti näiden vaikuttavien aineiden mahdollista vaikutusta tapentadolín imeytymiseen. Näissäkään tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkityksellistä vaikutusta tapentadolipitoisuuteen seerumissa.

In vitro -tutkimuksissa tapentadolín ei havaittu estävän eikä indusoivan sytokromi P450 -entsyymejä. Sytokromi P450 -järjestelmävälitteiset kliinisesti merkitykselliset yhteisvaikutukset ovat siten epätodennäköisiä.

Tapentadolín sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 20 %). Proteiinin sitoutumiskohdasta syrjäytymisestä aiheutuvien lääkkeiden välisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on siksi pieni.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tapentadoli ei ollut Amesin kokeessa bakteereilla geenitoksinen. Kromosomipoikkeavuuskokeesta *in vitro* saatiin kaksiselitteisiä löydöksiä, mutta kun koe uusittiin, tulos oli selkeästi negatiivinen.

Tapentadoli ei ollut geenitoksinen *in vivo* kromosomipoikkeavuuden ja ajoittamattoman DNA-synteesin kahden päätapahtuman yhteydessä, kun sitä tutkittiin suurimpaan siedettyyn annokseen saakka.

Pitkäaikaiset eläinkokeet eivät osoittaneet mahdollista karsinogeenistä riskiä ihmisille.

Tapentadoli ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, mutta sikiön eloonjääminen oli alentunut korkeita annoksia käytettäessä. Ei tiedetä välittyikö vaikutus uroksen vai naaraan kautta.

Tapentadol ei osoittanut teratogeenisiä vaikutuksia rotilla ja kaniineilla laskimoon ja ihon alle tapahtuneen altistuksen yhteydessä, mutta kehityksen viivästyminen ja sikiötoksisuutta havaittiin emolle annettujen liioitellun suurten annosten yhteydessä (μ -opioidi reseptoreihin liittyviä keskushermostovaikutuksia terapeuttisia annoksia suuremmilla annoksilla). Rotilla havaittiin alentunutta sikiön eloonjäämistä laskimoon annostelun jälkeen. Rotilla tapentadoli aiheutti F₁-poikasten kuolleisuuden lisääntymistä, kun ne altistuivat lääkeaineelle suoraan maidon välityksellä 1–4 päivää syntymän jälkeen jo annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet emolle toksisuutta. Neurobehavioraalisiin muuttujiin liittyviä vaikutuksia ei esiintynyt.

Lääkeaineen erittymistä nisämaitoon tutkittiin rotanpoikasilla, joita tapentadolia saaneet emot imettivät. Poikaset altistuivat tapentadolille ja tapentadoli-O-glukuronidille suhteessa annokseen. Tästä pääteltiin, että tapentadoli erittyy maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

25 mg:

Tablettidyin:

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti
Talkki
Makrogoli 400
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

50 mg:

Tablettiydin:
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Makrogoli 6000
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)

100 mg:

Tablettiydin:
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Makrogoli 6000
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

150 mg:

Tablettiydin:
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Makrogoli 6000
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

200 mg:
Tablettiydin:
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:
Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Makrogoli 6000
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

250 mg:
Tablettiydin:
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:
Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Talkki
Makrogoli 6000
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

25 mg:
2 vuotta

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg:
3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

25 mg:

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauksessa 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 depottablettia.

Rei'itetty PVC/PVDC-alumiini-kerta-annosläpipainopakkaus

Pakkauksessa 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 depottablettia.

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

PVC/PVDC-alumiini/paperi/PET-läpipainopakkaus

Pakkauksessa 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 depottablettia.

Yksittäispakattu PVC/PVDC-alumiini/paperi/PET-kerta-annosläpipainopakkaus

Pakkauksessa 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 29798

MTnr 27583

MTnr 27584

MTnr 27585

MTnr 27586

MTnr 27587

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.9.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.02.2019