1. LEGEMIDLETS NAVN

Palexia depot 25 mg depottablett
Palexia depot 50 mg depottablett
Palexia depot 100 mg depottablett
Palexia depot 150 mg depottablett
Palexia depot 200 mg depottablett
Palexia depot 250 mg depottablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 29,12 mg tapentadolhydroklorid tilsvarende 25 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder 58,24 mg tapentadolhydroklorid tilsvarende 50 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder 116,48 mg tapentadolhydroklorid tilsvarende 100 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder 174,72 mg tapentadolhydroklorid tilsvarende 150 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder 232,96 mg tapentadolhydroklorid tilsvarende 200 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder 291,20 mg tapentadolhydroklorid tilsvarende 250 mg tapentadol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Palexia depot 25 mg inneholder 1,330 mg laktose.
Palexia depot 50 mg inneholder 3,026 mg laktose.
Palexia depot 100 mg inneholder 3,026 mg laktose.
Palexia depot 150 mg inneholder 3,026 mg laktose.
Palexia depot 200 mg inneholder 3,026 mg laktose.
Palexia depot 250 mg inneholder 3,026 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

[25 mg]: Lys brunoransje, filmdrasjerte, avlange tabletter (5,5 mm x 10 mm) merket med Grünenthal logo på den ene siden og "H9" på den andre siden.

[50 mg]: Hvite, filmdrasjerte, avlange tabletter (6,5 mm x 15 mm) merket med Grünenthal logo på den ene siden og "H1" på den andre siden.

[100 mg]: Blekgule, filmdrasjerte, avlange tabletter (6,5 mm x 15 mm) merket med Grünenthal logo på den ene siden og "H2" på den andre siden.

[150 mg]: Blekrosa filmdrasjerte, avlange tabletter (6,5 mm x 15 mm) merket med Grünenthal logo på den ene siden og "H3" på den andre siden.

[200 mg]: Blekorange, filmdrasjerte, avlange tabletter (7 mm x 17 mm) merket med Grünenthal logo på den ene siden og "H4" på den andre siden.

[250 mg]: Brunrøde, filmdrasjerte, avlange tabletter (7 mm x 17 mm) merket med Grünenthal logo på den ene siden og "H5" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Palexia depot er indisert for behandling av sterke, kroniske smerter hos voksne som bare kan behandles adekvat med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Doseringen bør tilpasses individuelt etter graden av smertene som behandles, tidligere behandlingserfaring og muligheten til å følge opp pasienten.
Palexia depot skal tas to ganger daglig, ca. hver 12. time.

Behandlingsstart
Behandlingsstart hos pasienter som ikke bruker opioidanalgetika
Pasienter bør starte behandlingen med tapentadol depottabletter i enkeltdoser på 50 mg to ganger daglig.

Behandlingsstart hos pasienter som allerede bruker opioidanalgetika
Ved bytte fra opioider til Palexia depot og valg av startdose, bør det tas hensyn til type av tidligere legemiddel, administrasjon og gjennomsnittlig døgndose. Dette kan kreve høyere startdoser av Palexia depot hos pasienter som allerede bruker opioider sammenlignet med de som ikke har brukt opioider før behandlingsstart med Palexia depot.

Titrering og vedlikehold
Etter behandlingsstart bør dosen titreres individuelt til et nivå som gir adekvat analgesi og begrenser bivirkninger, under tett oppfølging hos forskrivende lege.
Erfaring fra kliniske studier har vist at et titreringsregime med tapentadol depottabletter og økninger på 50 mg to ganger daglig hver 3. dag var egnet for å oppnå adekvat smertekontroll hos de fleste pasienter. 25 mg tapentadol depottabletter kan også brukes til individuell dosejustering.
Totale døgndoser av Palexia depot over 500 mg tapentadol er hittil ikke undersøkt og er derfor ikke anbefalt.

Seponering av behandling
Abstinenssymptomer kan oppstå etter brå seponering av behandling med tapentadol (se pkt. 4.8). Når en pasient ikke lenger trenger behandling med tapentadol, er det tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer.

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).
Palexia depot er ikke undersøkt i kontrollerte effektstudier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).
Palexia depot bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Behandling bør hos disse pasientene startes med lavest tilgjengelig styrke, dvs. 25 mg tapentadol depottabletter og ikke gis oftere enn hver 24. time. Ved behandlingsstart anbefales ikke høyere daglig dose enn 50 mg tapentadol som depottabletter. Videre behandling bør gjenspeile vedlikehold av analgesi med akseptabel tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).
Palexia depot er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre pasienter (65 år eller eldre)
Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter. Da det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyre- og leverfunksjon, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved dosevalg som anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatriske pasienter
Sikkerhet og effekt av Palexia depot hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Bruk av Palexia depot er derfor ikke anbefalt i denne populasjonen.

Administrasjonsmåte
Palexia depot skal tas hele, ikke deles eller tygges, for å sikre at depotmekanismen beholdes. Palexia depot bør tas med tilstrekkelig væske. Palexia depot kan tas med eller uten mat.
Tablettens matriks kan passere mage-tarm systemet uten å bli fullstendig fordøyd og vil da kunne ses i pasientens avføring. Dette har imidlertid ingen klinisk relevans, da virkestoffet i tabletten allerede har blitt absorbert.

4.3 Kontraindikasjoner

Palexia depot er kontraindisert
- hos pasienter med overfølsomhet overfor tapentadol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- i situasjoner hvor virkestoffer med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer er kontraindisert, dvs. pasienter med signifikant respirasjonshemming (i fravær av oppfølging eller resusciteringsutstyr) og pasienter med akutt eller alvorlig bronkialastma eller hyperkapni

- hos pasienter med kjent eller mistenkt paralytisk ileus

- hos pasienter med akutt forgiftning med alkohol, hypnotika, sentraltvirkende analgetika eller psykotrope virkestoffer (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Toleranse- og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)
Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet, samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikle seg ved gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).
Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette inkluderer gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på OUD.
Risiko ved samtidig bruk av sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler
Samtidig bruk av Palexia depot og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av disse sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Palexia depot blir forskrevet samtidig med sedativa, skal reduksjon av dosen for ett eller begge legemidler vurderes og varigheten av den samtidige behandlingen skal være så kort som mulig. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Respirasjonshemming
Ved høye doser og hos pasienter som er følsomme for opioide my-reseptoragonister, kan Palexia depot gi doserelatert respirasjonshemming. Palexia depot bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon. Alternativt bør andre analgetika enn opioide my-reseptoragonister vurderes. Hos slike pasienter skal Palexia depot kun brukes under tett medisinsk oppfølging og i

laveste effektive dose. Dersom respirasjonshemming oppstår, bør det behandles som enhver respirasjonshemming indusert av opioide my-reseptoragonister (se pkt. 4.9).

Hodeskade og økt intrakranielt trykk
Palexia depot bør ikke brukes hos pasienter som kan være spesielt følsomme for intrakranielle effekter av karbondioksidretensjon, som de med holdepunkter for økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma. Analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer kan maskere det kliniske forløpet hos pasienter med hodeskader. Palexia depot skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskader eller hjernesvulster.

Kramper
Palexia depot er ikke systematisk undersøkt hos pasienter med krampelidelser, og slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier. Som andre analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer, er imidlertid Palexia depot ikke anbefalt hos pasienter med en anamnese med krampelidelser eller tilstander som kan utsette pasienten for kramperisiko. Tapentadol kan også øke risikoen for kramper hos pasienter som tar andre krampeterskelnedsettende medisiner (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon
Palexia depot er ikke undersøkt i kontrollerte effektstudier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon viste henholdsvis 2 ganger og 4,5 ganger økning i systemisk eksponering, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Palexia depot bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2), spesielt ved behandlingsstart.
Palexia depot er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk ved pankreas-/galleveissykdom
Virkestoffer med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer kan gi spasmer i sfinkter Oddi. Palexia depot bør brukes med forsiktighet hos pasienter med galleveissykdom, inkludert akutt pankreatitt.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser
Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Blandede opioidagonist/-antagonister
Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av Palexia depot og blandede my-opioidagonist/antagonister (som pentazocin, nalbufin) eller partielle my-opioidagonister (som buprenorfin). Hos pasienter på vedlikeholdsbehandling med buprenorfin mot opioidavhengighet, bør alternativ behandling (f.eks. midlertidig seponering av buprenorfin) vurderes dersom bruk av rene my-agonister (som tapentadol) blir nødvendig i situasjoner med akutte smerter. Ved samtidig bruk av buprenorfin er det rapportert høyere dosebehov for rene my-reseptoragonister, og tett oppfølging av bivirkninger som respirasjonshemming er påkrevd under slike omstendigheter.

Palexia depot depottabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sentralvirkende legemidler / legemidler med dempende effekt på sentralnervesystemet (CNS), inkludert alkohol og CNS-dempende narkotiske legemidler Samtidig bruk av Palexia depot med sedativa, som benzodiazepiner eller andre respirasjonshemmende eller CNS-hemmende legemidler

(andre opioider, antitussiva eller substitusjonsbehandlinger, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dersom en kombinasjonsbehandling med Palexia depot og et respirasjonshemmende eller CNS-hemmende legemiddel overveies, bør derfor reduksjon av dosen for ett eller begge legemidlene vurderes og varigheten av den samtidige bruken begrenses (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdosering, respirasjonsdepresjon og død.

Blandede opioidagonist/-antagonister
Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av Palexia depot og blandede my-opioidagonist/antagonister (som pentazocin, nalbufin) eller partielle my-opioidagonister (som buprenorfin) (se også pkt. 4.4).

Palexia depot kan indusere kramper og øke risikoen for kramper forårsaket av selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre legemidler som senker anfallsterskelen.

Det er rapportert tilfeller av serotonergt syndrom, som har tidsmessig sammenfalt med behandling med tapentadol i kombinasjon med serotoninerge legemidler slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs) og trisykliske antidepressiva. Det er sannsynlig at serotonergt syndrom foreligger dersom ett av følgende blir observert:
• Spontan klonus
• Induserbar eller okulær klonus med agitasjon eller diaforese
• Tremor og hyperrefleksi
• Hypertoni og kroppstemperatur > 38 °C samt induserbar okulær klonus.

Seponering av de serotoninerge legemidlene fører vanligvis til rask bedring. Behandlingen avhenger av symptomenes art og alvorlighetsgrad.

Viktigste metabolismevei for tapentadol er konjugering med glukuronsyre mediert via uridindifosfattransferase (UGT) hovedsakelig UGT1A6-, UGT1A9- og UGT2B7-isoformer. Således kan samtidig behandling med sterke hemmere av disse isoenzymene (f.eks. ketokonazol, flukonazol, meklofenamsyre) føre til økt systemisk eksponering av tapentadol. (se pkt. 5.2).

Forsiktighet bør utvises ved start eller stopp av samtidig bruk av sterke enzyminduserende legemidler (f.eks rifampicin, fenobarbital, johannesurt (Hypericum perforatum)) for pasienter på tapentadolbehandling, da dette kan føre til redusert effekt eller risiko for bivirkninger.

Behandling med Palexia depot bør unngås hos pasienter som bruker monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller som har brukt dette de siste 14 dagene, på grunn av mulige additive effekter på synaptisk noradrenalinkonsentrasjon som kan medføre kardiovaskulære bivirkninger, slik som hypertensiv krise.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det er svært begrensede data på bruk hos gravide kvinner.
Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men det er observert forsinket utvikling og embryotoksisitet ved doser som avspeilet overdrevne farmakologiske effekter (my-opioidrelaterte CNS-effekter relatert til dosering høyere enn terapeutisk område). Effekten på postnatal utvikling var allerede observert ved maternal NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (se pkt. 5.3). Palexia depot skal kun brukes under graviditet hvis mulig nytte berettiger mulig risiko for fosteret. Ved langvarig bruk av opioider under graviditet, vil fosteret også bli eksponert. Det nyfødte barnet kan utvikle påfølgende neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Neonatalt abstinenssyndrom kan være livstruende hvis det ikke oppdages og behandles. En antidot skal være lett tilgjengelig for det nyfødte barnet.

Fødsel
Tapentadols effekt ved fødsel hos mennesker er ukjent. Palexia depot er ikke anbefalt til kvinner under og rett før fødsel. På grunn av tapentadols agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer, bør nyfødte av mødre som har tatt tapentadol overvåkes for respirasjonshemming.

Amming
Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av tapentadol i morsmelk hos mennesker. Fra en studie med rottevalper diet av mødre dosert med tapentadol, ble det konkludert at tapentadol utskilles i melk (se pkt. 5.3). Risiko for barn som ammes kan derfor ikke utelukkes. Palexia depot bør ikke brukes under amming.

Fertilitet
Det finnes ingen humane data tilgjengelig om effekten av Palexia depot på fertilitet. I en studie om fertilitet og tidlig embryonal utvikling ble ingen effekter på reproduksjonsparametre observert hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Palexia depot kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner da det kan hemme sentralnervøse funksjoner (se pkt. 4.8). Dette må særlig forventes ved behandlingsstart, når eventuelle doseendringer finner sted og i forbindelse med bruk av alkohol og beroligende midler (se pkt. 4.4). Pasienter bør informeres om kjøring og bruk av maskiner er tillatt.

4.8 Bivirkninger

Pasientene i de placebokontrollerte studiene med Palexia depot fikk hovedsakelig lette eller moderate bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var gastrointestinale og sentralnervøse (kvalme, svimmelhet, forstoppelse, hodepine og søvnighet).

Tabellen under angir bivirkningene som ble identifisert i kliniske studier med Palexia depot og etter markedsføring. De er presentert etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

BIVIRKNINGER

Organklasse-system	**Frekvens**				
	Svært vanlige	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddeloverfølsomhet*		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Vekttap		
Psykiatriske lidelser		Angst, nedstemthet, søvnforstyrrelser, nervøsitet, rastløshet	Desorientering, forvirring, uro, sanseforstyrrelser, unormale drømmer, euforisk humør	Legemiddel-avhengighet, unormale tanker	Delirium**
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, søvnighet, hodepine	Oppmerksomhets-forstyrrelser, skjelving, ufrivillige muskelsammentrekninger	Nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt hukommelse, mental påvirkning, synkope, sedasjon, balanseforstyrrelser, dysartri, hypestesi, parestesi	Kramper, presynkope, unormal koordinasjon	
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer			Økt puls, nedsatt puls,		

			palpitasjon		
Karsykdommer		Rødming	Blodtrykksfall		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné		Respirasjons-hemming	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, forstoppelse	Oppkast, diaré, dyspepsi	Abdominalt ubehag	Forsinket magetømming	
Hud- og underhuds-sykdommer		Kløe, hyperhidrose, utslett	Urtikaria		
Sykdommer i nyre og urinveier			Forsinket vannlating, pollakiuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Seksuell dysfunksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Asteni, fatigue, følelse av svingning i kroppstemperatur, slimhinnetørrhet, ødem	Legemiddelabstinens-syndrom, følelse av å være unormal, irritabilitet	Følelse av å være full, følelse av å være avslappet	
Sjeldne tilfeller av angioødem, anafylaksi og anafylaktisk sjokk er rapportert etter markedsføring* * Tilfeller av delirium etter markedsføring ble observert hos pasienter med ekstra risikofaktorer som kreft og høy alder.*					

Kliniske studier med Palexia depot med inntil 1 års pasienteksponering har gitt få holdepunkter for abstinenssymptomer ved brå seponering, og disse ble vanligvis klassifisert som lette, dersom de oppsto. Leger bør likevel være oppmerksomme på abstinenssymptomer (se pkt. 4.2) og behandle pasienter ved behov.

Det er kjent at risikoen for selvmordstanker og selvmord er høyere hos pasienter som lider av kroniske smerter. I tillegg har legemidler med en uttalt effekt på det monoaminerge systemet blitt assosiert med økt risiko for selvmord hos pasienter som lider av depresjon, spesielt i startfasen av behandlingen. Data fra kliniske studier og rapporter fremkommet etter markedsføring har ikke påvist en økning i risiko for tapentadol.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer
Human erfaring med overdosering med tapentadol er svært begrenset. Prekliniske data indikerer at symptomer forventet ved tapentadolforgiftning er tilsvarende de som oppstår med andre sentraltvirkende analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer. I prinsippet omfatter disse symptomene i klinisk sammenheng spesielt miose, oppkast, kardiovaskulær svikt, bevissthetsforstyrrelser, inkludert koma, kramper og respirasjonshemming, inkludert respirasjonsstans.

Behandling
Behandling av overdosering bør fokusere på behandling av symptomer på my-opioid agonisme. Ved mistanke om overdosering med tapentadol bør det primært fokuseres på å sikre frie luftveier og starte assistert eller kontrollert respirasjon.
Rene opioidreseptorantagonister som nalokson er spesifikke antidoter ved respirasjonshemming som følge av opioidoverdosering. Respirasjonshemming etter overdosering kan vare lenger enn virkningen til opioidreseptorantagonisten. Administrasjon av en opioidreseptorantagonist kan ikke erstatte

kontinuerlig overvåking av luftveier, respirasjon og sirkulasjon etter en opioidoverdosering. Hvis responsen på opioidreseptorantagonisten er suboptimal eller kortvarig, bør det gis ytterligere en dose av en antagonist (f.eks. nalokson) som anvist av legemidlets tilvirker.
Gastrointestinal dekontaminering kan vurderes for å eliminere uabsorbert virkestoff. Gastrointestinal dekontaminering med medisinsk kull eller magetømming kan vurderes innen 2 timer etter inntak. Luftveiene må sikres før det gjøres forsøk på gastrointestinal dekontaminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, andre opioider
ATC-kode: N02A X06

Tapentadol er et sterkt analgetikum med my-agonistisk opioid og i tillegg noradrenalinreopptakshemmende egenskaper. Tapentadol utøver sin analgetiske effekt direkte uten noen farmakologisk aktiv metabolitt.

Tapentadol viste effekt i prekliniske modeller av nociseptive, nevropatiske, viscerale og inflammatoriske smerter. Effekt er bekreftet i kliniske studier med tapentadol depottabletter ved kroniske tilstander med ikke-maligne nociseptive og nevropatiske smerter samt ved kroniske maligne smerter.
Studier med osteoartrittsmerter og kroniske korsryggsmerter viste tilsvarende analgetisk effekt av tapentadol og et sterkt opioid brukt som sammenligningspreparat. I studiet med smertefull, perifer diabetesnevropati skilte tapentadol seg fra placebo brukt som sammenligningspreparat.

Effekter på kardiovaskulærsystemet: I en grundig human QT-studie ble det ikke vist noen effekt av gjentatte terapeutiske og supraterapeutiske tapentadoldoser på QT-intervallet. Tapentadol hadde heller ingen relevant effekt på andre EKG-parametre (puls, PR-intervall, QRS-tid, T-bølge- eller U-bølgemorfologi).

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Palexia depot i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med kroniske sterke smerter (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Data etter markedsføring
Etter markedsføring er det gjennomført to studier for å undersøke praktisk bruk av tapentadol.
Effekt av tapentadol depottabletter er bekreftet i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet parallellgruppestudie med pasienter med korsryggsmerter med en nevropatisk komponent (KF5503/58). Reduksjon i gjennomsnittlig smerteintensitet var tilsvarende i behandlingsgruppene med tapentadol og sammenligningspreparat, dvs. hvor de fikk en kombinasjon av tapentadol depottabletter og pregabalintabletter med umiddelbar frisetting.
I en åpen, multisenter, randomisert studie med pasienter med sterke kroniske korsryggsmerter med en nevropatisk komponent (KF5503/60), var tapentadol depottabletter forbundet med signifikant reduksjon i gjennomsnittlig smerteintensitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter enkeltdoser (fastende) av Palexia depot er ca. 32 % på grunn av omfattende første passasje-metabolisme. Maksimal serumkonsentrasjon av tapentadol ses mellom 3 og 6 timer etter inntak av depottabletter.
Doseproporsjonale AUC-økninger i terapeutisk doseområde er sett etter inntak av depottabletter.
En studie med gjentatt dosering to ganger daglig med 86 mg og 172 mg tapentadol gitt som depottabletter viste et akkumuleringsforhold på ca. 1,5 for aktiv modersubstans, som hovedsakelig

bestemmes av doseringsintervallet og tapentadols tilsynelatende halveringstid. Steady state serumkonsentrasjon av tapentadol nås på behandlingsregimets andre dag.

Effekt av mat
AUC og C_{max} økte med henholdsvis 8 % og 18 % når depottabletter ble gitt etter en fett- og kaloririk frokost. Dette ble ansett å ikke ha klinisk relevans da det faller innenfor normal interindividuell variasjon for tapentadols PK-parametre. Palexia depot kan tas med eller uten mat.

Distribusjon
Tapentadol har omfattende distribusjon i kroppen. Etter intravenøs tilførsel er tapentadols distribusjonsvolum (Vz) 540 +/- 98 liter. Serumproteinbindingen er lav, ca. 20 %.

Metabolisme
Tapentadols metabolisme hos mennesker er omfattende. Ca. 97 % av modersubstansen metaboliseres. Viktigste metabolismevei for tapentadol er konjugering med glukuronsyre til glukuronider. Etter oralt inntak utskilles ca. 70 % av dosen i urin i konjugerte former (55 % glukuronid og 15 % sulfat av tapentadol). Uridindifosfatglukuronyltransferase (UGT) er hovedenzymet ved glukuronidering (hovedsakelig UGT1A6-, UGT1A9- og UGT2B7-isoformer). Totalt 3 % av virkestoffet utskilles i urin som uendret virkestoff. Tapentadol metaboliseres også til N-desmetyltapentadol (13 %) av CYP2C9 og CYP2C19 og til hydroksytapentadol (2 %) av CYP2D6, som metaboliseres videre ved konjugering. Virkestoffmetabolisme mediert av cytokrom P450-systemet er derfor av mindre betydning enn glukuronidering.
Ingen av metabolittene bidrar til analgetisk aktivitet.

Eliminasjon
Tapentadol og metabolittene utskilles nesten utelukkende (99 %) via nyrene. Totalclearance etter intravenøs administrasjon er 1530 +/- 177 ml/minutt. Terminal halveringstid er gjennomsnittlig 5-6 timer etter oralt inntak.

Spesielle populasjoner
Eldre pasienter
Gjennomsnittlig tapentadoleksponering (AUC) var tilsvarende i en studie med eldre forsøkspersoner (65-78 år) som hos unge voksne (19-43 år), og gjennomsnittlig C_{max} var 16 % lavere i gruppen med eldre enn hos unge voksne forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon
Tapentadols AUC og C_{max} var sammenlignbare hos forsøkspersoner med varierende grad av nyrefunksjon (fra normal til alvorlig nedsatt). Det ble derimot observert økende eksponering (AUC) for tapentadol-O-glukuronid ved økende grad av nedsatt nyrefunksjon. Hos forsøkspersoner med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, er AUC for tapentadol-O-glukuronid henholdsvis 1,5, 2,5 og 5,5 ganger høyere enn ved normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Administrasjon av tapentadol medførte høyere eksponering og serumnivå av tapentadol hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Forholdet mellom tapentadols farmakokinetikkparametre ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normal leverfunksjon var henholdsvis 1,7 og 4,2 for AUC, 1,4 og 2,5 for C_{max} og 1,2 og 1,4 for $t_{1/2}$. Det var mindre dannelse av tapentadol-O-glukuronid hos forsøkspersoner med høyere grad av nedsatt leverfunksjon.

Farmakokinetiske interaksjoner
Tapentadol metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering, og kun en liten mengde metaboliseres ved oksidering.
Da glukuronidering er et høykapasitets- og lavaffinitetssystem, som ikke lett mettes selv ved sykdom, og terapeutisk konsentrasjon av virkestoffer vanligvis er godt under konsentrasjonen som er nødvendig for mulig hemming av glukuronidering, er klinisk relevante interaksjoner forårsaket av glukuronidering lite sannsynlige. I legemiddelinteraksjonsstudier med paracetamol, naproksen,

acetylsalisylsyre og probenecid ble en mulig effekt av disse virkestoffene på glukuronidering av tapentadol undersøkt. Studiene med testvirkestoffene naproksen (500 mg to ganger daglig i 2 dager) og probenecid (500 mg to ganger daglig i 2 dager) viste økninger i tapentadols AUC på henholdsvis 17 % og 57 %. Totalt sett ble det ikke observert klinisk relevante effekter på tapentadols serumkonsentrasjon i disse studiene.
Det er også utført interaksjonsstudier med metoklopramid og omeprazol for å undersøke om disse virkestoffene påvirket tapentadols absorpsjon. Disse studiene viste heller ingen klinisk relevante effekter på tapentadols serumkonsentrasjon.
In vitro studier indikerte ikke at tapentadol hemmer eller induserer cytokrom P450-enzymer. Klinisk relevante interaksjoner mediert av cytokrom P450-systemet er derfor lite sannsynlige.

Tapentadols plasmaproteinbinding er lav (ca. 20 %). Sannsynligheten for farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner forårsaket av fortrengning fra proteinbindingssete er derfor lav.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tapentadol var ikke gentoksisk i bakterier i Ames test. En *in vitro* kromosomavvikstest ga tvetydige funn, men da testen ble gjentatt var resultatene klart negative. Tapentadol var ikke gentoksisk *in vivo*, vurdert ved de to endepunktene kromosomavvik og ikke-programmert DNA-syntese, ved testing opp til maksimal tolerert dose. Langtidsstudier i dyr identifiserte ikke potensiell karsinogen risiko relevant for mennesker.
Tapentadol påvirket ikke fertilitet hos hann- eller hunnrotte, men det var redusert *in utero* overlevelse ved høye doser. Det er ikke kjent hvorvidt dette var mediert via hann eller hunndyret. Tapentadol viste ikke teratogene effekter hos rotte og kanin etter intravenøs og subkutan eksponering. Forsinket utvikling og embryotoksisitet ble imidlertid observert etter tilførsel i doser som avspeilet overdrevne farmakologiske effekter (my-opioidrelaterte CNS-effekter relatert til dosering høyere enn terapeutisk område). Etter intravenøs dosering hos rotte ble det sett redusert *in utero* overlevelse. Hos rotte ga tapentadol økt mortalitet hos F_1-avkom direkte eksponert via melk 1 til 4 dager etter fødsel, allerede ved doser som ikke provoserte toksisitet hos mordyret. Det var ingen påvirkning nevroatferdsparametre.
Utskillelse i brystmelk ble undersøkt hos rottevalper diet av mødre dosert med tapentadol. Valpene ble doseavhengig eksponert for tapentadol og tapentadol-O-glukuronid. Det ble konkludert at tapentadol utskilles i melk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

[25 mg]:
Tablettkjerne:
Hypromellose
Cellulose, mikrokrystallinsk
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Talkum
Makrogol 400
Makrogol 6000
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)

[50 mg]:

Tablettkjerne:
Hypromellose
Cellulose, mikrokrystallinsk
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Talkum
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioksid (E 171)

[100 mg]:
Tablettkjerne:
Hypromellose
Cellulosme mikrokrystallinsk
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Talkum
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)

[150 mg]:
Tablettkjerne:
Hypromellose
Cellulose, mikrokrystallinsk
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Talkum
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E172)

[200 mg]:
Tablettkjerne:
Hypromellose
Cellulose, mikrokrystallinsk
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:
Hypromellose
Laktosemonohydrat

Talkum
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E172)

[250 mg]:
Tablettkjerne:
Hypromellose
Cellulose, mikrokrystallinsk
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Talkum
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

25 mg: 2 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg:
PVC/PVDC-aluminium blisterpakninger
Pakninger med 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 depottabletter.

PVC/PVDC aluminium perforerte endoseblisterpakninger
Pakninger med 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 depottabletter.

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

PVC/PVDC-aluminium/papir/PET blisterpakninger
Pakninger med 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 depottabletter.

PVC/PVDC aluminium/papir/PET perforerte endoseblisterpakninger
Pakninger med 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 11-8344
50 mg: 09-6806
100 mg: 09-6807
150 mg: 09-6808
200 mg: 09-6809
250 mg: 09-6810

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25 mg: 08.05.2012 / 10.08.2015
50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg og 250 mg: 07.01.2011 / 10.08.2015

10. OPPDATERINGSDATO

03.02.2023