FASS

Palexia® Depot

M Rxs (F)

Grunenthal Sweden

Depottablett 250 mg

(rödbrun avlång filmdragerad (7 mmx17 mm) märkt med Grünenthal logotyp på den ena sidan och H5 på den andra sidan)

Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Analgetikum

Aktiv substans:

Tapentadol

ATC-kod:

N02AX06

Läkemedel från Grunenthal Sweden omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Palexia® Depot depottablett 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg och 250 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med svår långvarig smärta som provat, men inte tolererat, oxikodon eller morfin.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-02-14.

Indikationer

Palexia Depot är indicerat för behandling av svår kronisk smärta hos vuxna där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.

Kontraindikationer

Palexia Depot är kontraindicerat

- hos patienter med överkänslighet mot tapentadol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- i de fall där aktiva substanser med agonistisk aktivitet för μ-opioidreceptorn är kontraindicerat dvs. patienter med påtaglig andningsdepression (i oövervakade situationer eller vid avsaknad av återupplivningsutrustning), och patienter med akut eller svår bronkialastma eller hyperkapni
- hos patienter som har eller som man misstänker har paralytiskt tarmvred
- hos patienter med akut förgiftning av alkohol, sömnmedel, centralverkande analgetika eller psykotropa aktiva substanser (se avsnitt Interaktioner)

Dosering

Doseringsregimen skall anpassas individuellt med hänsyn till smärtintensiteten, tidigare behandling och möjligheten att övervaka patienten.
Palexia Depot bör tas 2 gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall.

Behandlingsstart

Behandlingsstart hos patienter som inte tar opioidanalgetika
Patienten bör starta behandlingen med enkeldoser av 50 mg tapentadol som depottablett 2 gånger dagligen.

Behandlingsstart hos patienter som tar opioidanalgetika
Vid byte från opioder till Palexia Depot och val av startdos skall hänsyn tas till typen av tidigare läkemedel, administrering och den genomsnittliga dagliga dosen. Detta kan kräva en högre startdos av Palexia Depot hos patienter som redan tar opioder jämfört med dem som inte tar opioder innan behandling med Palexia Depot påbörjas.

Titrering och underhållsdos

Efter påbörjad behandling bör dosen titreras individuellt under nära överinseende av förskrivande läkare till en nivå som ger tillräcklig analgetisk effekt och minimerar biverkningarna. Erfarenheter från kliniska studier visar att stegvis titrering av dosen med 50 mg tapentadol som depottablett 2 gånger dagligen var 3:e dag är lämpligt för att uppnå tillräcklig smärtkontroll hos de flesta patienterna. 25 mg tapentadol depottabletter kan också användas för dosjustering för att tillgodose individuella patientbehov. Total daglig dos av Palexia Depot på över 500 mg tapentadol har inte studerats och rekommenderas därför inte.
Eventuellt kommer styrkan 25 mg inte att marknadsföras.

Utsättande av behandling

Utsättningssymtom kan förekomma vid abrupt utsättande av behandling med tapentadol (se avsnitt Biverkningar). När patienten inte längre behöver behandling med tapentadol rekommenderas att gradvis minska dosen för att förebygga utsättningssymtom.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion krävs ingen dosjustering (se avsnitt Farmakokinetik).

Palexia Depot har inte studerats i kontrollerade effektstudier hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering (se avsnitt Farmakokinetik).

Palexia Depot bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Behandlingen av dessa patienter bör inledas med lägsta tillgängliga styrka tapentadol som depottablett och bör inte administreras oftare än var 24:e timme. Vid behandlingsstart rekommenderas inte en högre dygnsdos än 50 mg tapentadol depottabletter. Ytterligare behandling bör återspegla upprätthållande av analgesi med acceptabel tolerabilitet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Palexia Depot har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte till denna population (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Äldre patienter (65 år eller äldre)

I allmänhet krävs ingen dosjustering hos äldre patienter. Då äldre patienter kan ha nedsatt njur- och leverfunktion bör försiktighet vidtas enligt rekommendationer för dosval (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Palexia Depot för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Palexia Depot rekommenderas därför inte för användning hos denna population.

Administreringssätt
Palexia Depot skall tas hela, inte delade eller tuggade, för att säkerställa att depotmekanismen bibehålls. Palexia Depot skall tas med tillräcklig mängd vätska. Palexia Depot kan tas oberoende av måltider.
Tapentadol-tablettens ytterhölje (matris) bryts inte alltid ner fullständigt och kan därför elimineras och synas i patientens avföring. Detta har dock ingen klinisk relevans eftersom tablettens aktiva substans redan har absorberats.

Varningar och försiktighet
Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)
Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).
Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med

tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel
Samtidig användning av Palexia Depot och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Palexia Depot samtidigt med sedativa läkemedel, ska dosreduktion av det ena eller båda läkemedlen övervägas och den samtidiga behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktion er).

Andningsdepression
Vid höga doser eller hos patienter känsliga för agonistisk aktivitet hos μ-opioidreceptorn kan Palexia Depot orsaka dosrelaterad andningsdepression. Därför bör Palexia Depot administreras med försiktighet hos patienter med nedsatt andningsfunktion. Alternativa analgetika som saknar agonistisk aktivitet för μ-opioidreceptorn bör övervägas och Palexia Depot bör sättas in endast under noggrann medicinsk övervakning vid lägsta möjliga dos hos sådana patienter. Om andningsdepression uppträder skall den behandlas liksom andningsdepression inducerad av andra agonister med aktivitet för μ-opioidreceptorn (se avsnitt Överdosering).

Huvudskador och ökat intrakraniellt tryck
Palexia Depot bör inte användas av patienter som kan vara predisponerade för intrakraniella effekter av koldioxidretention exempelvis vid tecken på ökat intrakraniellt tryck, nedsatt medvetandegrad eller koma. Analgetika med agonistisk aktivitet för μ-opioidreceptorn kan dölja kliniska tecken hos patienter med huvudskador. Palexia Depot bör användas med försiktighet hos patienter med huvudskador och hjärntumörer.

Krampanfall
Palexia Depot har inte undersökts systematiskt hos patienter med besvär av krampanfall och sådana patienter var exkluderade i kliniska studier. Liksom för andra analgetika med agonistisk aktivitet för μ-opioidreceptorn rekommenderas Palexia Depot inte till patienter med benägenhet för krampanfall eller något tillstånd som kan försätta patienten i en risk för krampanfall. Dessutom kan tapentadol öka risken för kramper hos patienter som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt Interaktion er).

Nedsatt njurfunktion
Palexia Depot har inte studerats i kontrollerade studier hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion
Patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion visade på en 2-faldig respektive 4,5-faldig ökning i systemisk exponering, jämfört med patienter med normal leverfunktion. Palexia Depot bör

användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik), särskilt i början av behandlingen.
Palexia Depot har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Användning vid pankreatit/gallvägsbesvär
Aktiva substanser med agonistisk aktivitet för μ-opioidreceptorn kan orsaka spasm i Oddis sfinkter. Palexia Depot bör användas med försiktighet hos patienter med gallvägsbesvär, inklusive akut pankreatit.

Sömnrelaterade andningsstörningar
Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Blandade opioidagonister/antagonister
Försiktighet bör iakttas vid kombination av Palexia Depot med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ-opioid (t.ex. pentazocin, nalbufin) eller partiella agonister för μ-opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin. Hos patienter som upprätthålls på buprenorfin för behandling av opioidberoende bör alternativa behandlingsmetoder (som t.ex. tillfällig utsättning av buprenorfin) övervägas, om administrering av fullständiga μ-agonister (som tapentadol) blir nödvändiga i akuta smärtsituationer. Vid kombinerad användning med buprenorfin, har det rapporterats om

krav på högre doser för fullständiga μ-receptor agonister och noggrann övervakning av biverkningarna som andningsdepression krävs vid sådana omständigheter.

Palexia Depot depottabletter innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga besvär med galaktosintolerans, total laktasbrist (Lapp lactase deficiency) eller glukos-galaktos malabsorption, bör inte ta detta läkemedel.

Interaktioner

Centralt verkande läkemedel/CNS-depressiva medel, inklusive alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel
Samtidig användning av Palexia Depot och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller andra andnings- eller CNS-depressiva läkemedel (andra opioider, hostdämpande medel eller substitutionsbehandlingar, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS -depressiva effekten. När kombinationsbehandling med Palexia Depot och ett andnings- eller CNS-depressivt läkemedel övervägs, ska därför dosreduktion av det ena eller båda läkemedlen övervägas och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Samtidig användning av opioid er och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Blandade opioidagonister/antagonister
Försiktighet bör iakttas vid kombination av Palexia Depot med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ-opioid (t.ex. pentazocin, nalbufin) eller partiella agonister för μ-opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin) (se också avsnitt Varningar och försiktighet).

Palexia Depot kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin -noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel och andra kramptröskelsänkande läkemedel orsakar kramper.

Rapporter har förekommit om serotoninsyndrom som tidsmässigt sammanfallit med terapeutiskt användande av tapentadol i kombination med serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin -noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva. Tecken på serotoninsyndrom kan vara:

- Spontan klonus.
- Inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores.
- Tremor och hyperreflexi.
- Hypertoni och kroppstemperatur >38°C och inducerbar okulär klonus.

Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring. Behandlingen beror på typen och allvarlighetsgraden av symtomen.

Den främsta eliminationsvägen för tapentadol är konjugering med glukuronsyra medierad via uridindifosfattransferas (UGT), huvudsakligen UGT1A6-, UGT1A9- och UGT2B7- isoformer. Därför kan kombinationsbehandling med starka hämmare av dessa isoenzym (t.ex. ketokonazol, flukonazol, meklofenaminsyra) leda till ökad systemisk exponering av tapentadol (se avsnitt Farmakokinetik).

För patienter med tapentadolbehandling bör försiktighet iakttas om samtidig administrering av starka enzyminducerande läkemedel (t.ex. rifampicin, fenobarbital, johannesört (Hypericum perforatum)) påbörjas eller avslutas, eftersom detta kan leda till minskad effekt respektive risk för biverkningar.

På grund av möjliga additiva effekter på synaptiska noradrenalinkoncentrationer vilket kan resultera i oönskade effekter på hjärt-kärlsystemet, t.ex. hypertensiv kris, skall behandling med Palexia Depot undvikas hos patienter som får monoaminooxidashämmare (MAOI) eller de som har behandlats med sådana de senaste 14 dagarna.

Graviditet

Det finns mycket begränsade data från användning hos gravida kvinnor.
Djurstudier har inte visat på teratogena effekter. Fördröjd utveckling och embryotoxicitet har emellertid observerats för doser resulterande i överdrivna farmakologiska effekter (u-opioidrelaterade CNS-effekter i samband med dosering över det terapeutiska intervallet). Effekter på den postnatala utvecklingen var redan observerade vid maternell NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Palexia Depot skall endast användas vid graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Vid långvarig opioidanvändning av modern under graviditet exponeras även fostret, vilket kan leda till neonatalt utsättningssyndrom (NOWS) hos det nyfödda barnet. Neonatalt utsättningssyndrom kan vara livshotande om det inte upptäcks och behandlas. En antidot ska finnas lätt tillgänglig för spädbarnet.

Födslovärkar och förlossning

Effekten av tapentadol på födslovärkar och förlossning hos människa är inte känd. Palexia Depot rekommenderas inte för användning hos kvinnor under och omedelbart före födslovärkar och förlossning. På grund av den agonistiska aktiviteten för μ-opioidreceptorn hos tapentadol skall nyfödda spädbarn, hos vilka modern har tagit tapentadol, övervakas för andningsdepression.

Amning

Det finns ingen information om utsöndring av tapentadol i human bröstmjölk. En studie på råttungar som diade honor som fick tapentadol visade att tapentadol utsöndrades i mjölk (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför kan en risk för det ammande barnet inte uteslutas. Palexia Depot skall inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga humandata tillgängliga avseende effekten av Palexia Depot på fertilitet. I en studie på fertilitet och tidig embryonal utveckling observerades inga effekter på reproduktionsparametrar hos han- eller honråttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Palexia Depot kan ha påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av att det kan påverka centrala nervsystemets funktioner negativt (se avsnitt Biverkning ar). Detta kan förväntas speciellt i början av behandlingen, när dosförändring sker liksom tillsammans med intag av alkohol eller lugnande läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienter skall upplysas om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Biverkningarna som upplevdes hos patienter i de placebokontrollerade studierna med Palexia Depot var vanligtvis av lätt och måttlig allvarlighetsgrad. De mest frekventa biverkning arna var i magtarmkanalen och i det centrala nervsystemet (illamående, yrsel, förstoppning, huvudvärk och sömnighet). Tabellen nedan listar biverkningar som identifierats i kliniska studier med Palexia Depot och efter marknadsföring. De är listade enligt klass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
Immunsystemet			Överkänslighet mot läkemedel *		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Minskad vikt		
Psykiska störningar		Oro, depression, sömnrubbningar, nervositet, rastlöshet	Orienteringssvårigheter, förvirring, agitation, perceptionsstörninga	Läkemedels-beroende, onormala tankar	Delirium**

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
			r, onormala drömmar, eufori		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, sömnighet, huvudvärk	Störd uppmärksamhet, skakningar, ofrivilliga muskelkontraktioner	Nedsatt medvetandegrad, minnesförsämring, mental försämring, synkope, sedation, balansrubbningar, dysartri, hypoestesi, parestesier	Kramper, presynkope, onormal koordination	
Ögon			Synstörningar		
Hjärtat			Ökad puls, nedsatt puls, palpitationer		
Blodkärl		Rodnader	Hypotoni		
		Andnöd			

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Andnings-depression	
Magtarmkanalen	Illamående, förstoppning	Kräkningar, diarré, dyspepsi	Obehagskänsla i buken	Försämrad tömning av magsäcken	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hyperhidros, utslag	Urtikaria		
Njurar och urinvägar			Blåstömningsfördröjning, pollakisuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Asteni, trötthet, känsla av	Utsättningssymtom av läkemedel, onormal	Känsla av berusning, känsla av avspändhet	

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
administreringsstället		förändrad kroppstemperatur, torra slemhinnor, ödem	känsla, irritabilitet		
* Sällsynta fall av angioödem, anafylaxi och anafylaktisk chock har rapporterats efter marknadsföring. ** Fall av delirium efter godkännande för försäljning har observerats hos patienter med ytterligare riskfaktorer som cancer och hög ålder.					

Kliniska studier utförda med Palexia Depot med patienter exponerade upp till 1 år visade på få utsättningssymtom vid abrupt avbrytande och de var vanligtvis klassificerade som lätta när de uppträdde. Trots detta skall läkare övervaka utsättningssymtom (se avsnitt Dosering) och behandla patienterna därefter om de uppträder.

Det är känt att risken för självmordstankar och genomförda självmord är större hos patienter med kronisk smärta. Dessutom har substanser med en uttalad påverkan på monoaminergiska systemet varit associerade med en förhöjd risk för suicidalitet hos patienter som lider av depression, speciellt i början av behandlingen. Tapentadoldata från kliniska studier och tiden efter marknadsföring ger inte några bevis för en ökad risk.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom
Erfarenhet hos människa av överdosering med tapentadol är mycket begränsad. Prekliniska data tyder på symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika med agonistisk aktivitet för μ-opioidreceptorn är att förvänta vid förgiftning med tapentadol. I princip inkluderar dessa symtom, beroende på den kliniska situationen, särskilt mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, nedsättning av medvetandegraden upp till koma, kramper och andningsdepression upp till andningsstillestånd.

Hantering
Hantering av överdosering skall fokusera på att behandla symtom av agonistisk aktivitet för μ-opioidreceptorn. När överdosering av tapentadol misstänks bör primärt fokus vara att återetablera fria luftvägar och upprätthålla assisterad eller kontrollerad andning. Rena opioidreceptorantagonister som naloxon är specifika antidot er vid andningsdepression orsakad av överdosering med opioider. Andningsdepression efter överdosering kan kvarstå efter det att

opioidreceptorantagonisten slutat verka. Administrering av en opioidreceptorantagonist är inte ett substitut för fortlöpande övervakning av luftvägar, andning och cirkulation efter en överdosering med opioider. Om effekten av en opioidreceptorantagonist är suboptimal eller bara av sin natur tillfällig, skall ytterligare en dos av en antagonist (t.ex. naloxon) administreras enligt instruktioner från tillverkaren av produkten. Dekontaminering av magtarmkanalen kan övervägas för att eliminera icke absorberad aktiv substans. Dekontaminering av magtarmkanalen med aktivt kol eller ventrikelsköljning kan övervägas inom 2 timmar efter intag. Innan försök till dekontaminering av magtarmkanalen skall åtgärder vidtas för att hålla luftvägarna fria.

Farmakodynamik

Tapentadol är ett starkt analgetikum med μ-agonistopioida och därtill noradrenalinåterupptagshämmande egenskaper. Tapentadol utövar sin analgetiska effekt direkt utan någon farmakologiskt aktiv metabolit.

Tapentadol uppvisade effekt i prekliniska modeller av nociceptiv, neuropatisk, visceral och inflammatorisk smärta. Effekt har bekräftats i kliniska studier med tapentadol depottabletter i icke-maligna nociceptiva och neuropatiska tillstånd av kronisk smärta liksom kronisk tumör-relaterad smärta.

Studier på smärta orsakad av osteoartrit och kronisk smärta i ländryggen visade liknande analgetisk effekt av tapentadol som hos en potent opioid som använts som referensläkemedel. I studien på smärtsam perifer diabetesneuropati uppvisade tapentadol skillnader mot placebo som användes som jämförelseläkemedel.

Effekter på hjärt-kärlsystemet: En grundlig QT-studie på människa uppvisade ingen effekt på QT-intervallet vid multipla terapeutiska och supraterapeutiska doser av tapentadol.
På liknande sätt hade tapentadol ingen påverkan på andra EKG -parametrar (hjärtfrekvens, PR-intervall, QRS-duration, T-våg eller U-våg morfologi).

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Palexia Depot för alla grupper av den pediatriska populationen för svår kronisk smärta (se avsnitt Dosering för information om pediatrisk användning).

Data efter lansering
Efter lansering har två studier utförts för att utvärdera den praktiska användningen av tapentadol.
Effekten av tapentadol depottabletter har verifierats i en multicenter randomiserad dubbelblind parallellgruppstudie med patienter med ländryggssmärtor med neuropatisk smärtkomponent (KF5503/58). Studien visade en likvärdig minskning av genomsnittlig smärtintensitet för gruppen som behandlades med tapentadol och den aktiva kontrollgruppen som behandlades med en kombination av tapentadol depottabletter och pregabalin direktverkande tabletter.
I en öppen multicenter randomiserad studie med patienter med svåra kroniska ländryggssmärtor med neuropatisk smärtkomponent (KF5503/60), visade tapentadol depottabletter en signifikant minskning i genomsnittlig smärtintensitet.

Farmakokinetik

Absorption

Medelvärdet av absolut biotillgänglighet efter enkeldosadministrering (fastande) av Palexia Depot är cirka 32 % på grund av omfattande första passage metabolism. Maximala serumkoncentrationer av tapentadol observeras mellan 3 till 6 timmar efter administrering av depottabletter. Dosproportionell ökning av AUC har observerats efter administrering av depottablett er över det terapeutiska dosintervallet.

En studie med multipeldosering två gånger dagligen med 86 mg och 172 mg tapentadol administrerat som depottabletter, visade ett ackumuleringsförhållande på cirka 1,5 för den aktiva modersubstansen vilket primärt bestäms av doseringsintervallet och den apparenta halveringstiden för tapentadol. Steady state serumkoncentrationer av tapentadol nås på den andra dagen av behandlingsregimen.

Effekt av födointag

AUC och C_{max} ökade med 8 % respektive 18 % när depottabletter administrerades eter en fettrik, kaloririk frukost. Detta bedömdes sakna klinisk relevans eftersom det faller inom den normala variationen av tapentadols farmakokinetik individer emellan. Palexia Depot kan ges med eller utan föda.

Distribution

Tapentadol har en omfattande distribution i kroppen. Efter intravenös administrering är distributionsvolymen för tapentadol (Vz) 540 +/- 98 l. Plasmaproteinbindningen är låg och uppgår till cirka 20 %.

Metabolism

Metabolismen av tapentadol hos människa är omfattande. Cirka 97

% av modersubstansen metaboliseras. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för tapentadol är konjugering med glukuronsyra för produktion av glukuronider. Efter oral administrering är cirka 70 % av dosen utsöndrad via urinen i konjugerad form (55 % glukuronid och 15 % tapentadolsulfat). Uridinglukuronyldifosfattransferas (UGT) är det primära enzymet som är involverat i glukuronideringen (huvudsakligen UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7 isoformer). Totalt 3 % av den aktiva substansen utsöndras oförändrad i urinen. Tapentadol metaboliseras ytterligare till N-desmetyltapentadol (13 %) av CYP2C9 och CYP2C19 och till hydroxitapentadol (2 %) av CYP2D6, vilka metaboliseras vidare genom konjugering. Därför är aktiv substans som metaboliseras via cytokrom P450-systement av mindre betydelse än glukuronidering.
Ingen av metaboliterna bidrar till den analgetiska aktiviteten.

Eliminering
Tapentadol och dess metaboliter utsöndras nästan uteslutande (99 %) via njurarna. Total clearance efter intravenös administrering är 1530 +/- 177 ml/min.
Terminal halveringstid efter oral administrering är i genomsnitt 5-6 timmar.

Särskilda populationer
Äldre patienter
Den genomsnittliga exponeringen (AUC) för tapentadol var jämförbar i studier med äldre individer (65-78 år) och unga vuxna (19-43 år) med ett 16 % lägre C_{max} observerat hos gruppen med äldre individer jämfört med unga vuxna individer.

Nedsatt njurfunktion

AUC och C_{max} för tapentadol var jämförbara hos individer med varierande njurfunktion (från normal till allvarligt försämrad). En ökad exponering (AUC) av tapentadol-O-glukuronid observerades däremot med ökande grad av njurfunktionsnedsättning. Hos individer med lätt, måttlig och allvarligt nedsatt njurfunktion är AUC för tapentadol-O-glukuronid 1,5; 2,5 respektive 5,5 gånger högre jämfört med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av tapentadol resulterade i högre exponering av serumnivåer av tapentadol hos individer med nedsatt leverfunktion jämfört hos individer med normal leverfunktion. Förhållandet av farmakokinetiska parametrar hos tapentadol för grupperna med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med gruppen med normal leverfunktion var för AUC 1,7 respektive 4,2; för C_{max} 1,4 respektive 2,5 och för $t_{1/2}$ 1,2 respektive 1,4. Bildningshastigheten för tapentadol-O-glukuronid var lägre hos individer med ökad leverfunktionsnedsättning.

Farmakokinetiska interaktioner

Tapentadol metaboliseras huvudsakligen via glukuronidering och endast mindre mängder metaboliseras via oxidativa vägar. Eftersom glukuronidering är ett högt kapacitets-/lågt affinitetssystem, vilket inte är lätt att mätta ens vid sjukdom, och eftersom terapeutiska koncentrationer av aktiva substanser generellt sätt är långt under de koncentrationer som behövs för möjlig inhibering av glukuronidering, är kliniskt relevanta interaktioner orsakade av glukuronidering osannolika. I en uppsättning läkemedelsinteraktionsstudier med paracetamol,

naproxen, acetylsalicylsyra och probenecid undersöktes en möjlig inverkan av dessa aktiva substanser på glukuronideringen av tapentadol. Studierna med de undersökta aktiva substanserna naproxen (500 mg två gånger dagligen i 2 dagar) och probenecid (500 mg två gånger dagligen i 2 dagar) visade att AUC för tapentadol ökade med 17 % respektive 57 %. På det hela taget observerades inga kliniskt relevanta effekter på serumkoncentrationen för tapentadol i dessa studier.
Dessutom genomfördes interaktionsstudier av tapentadol med metoklopramid och omeprazol för att undersöka en möjlig påverkan av dessa aktiva substanser på absorptionen hos tapentadol. Dessa studier visade inte heller på några kliniskt relevanta effekter på plasmakoncentrationerna hos tapentadol.
In vitro studier visade inte på någon potential för tapentadol att antingen hämma eller inducera cytokrom P450-enzymer. Således är uppträdande av kliniskt relevanta interaktioner medierade av cytokrom P450-enzymer osannolika.
Plasmaproteinbindningen hos tapentadol är låg (cirka 20 %). Därför är sannolikheten låg att farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner genom undanträngning från proteinbindningsstället skall uppstå.

Prekliniska uppgifter

Tapentadol var inte gentoxiskt i bakterier i Ames test. Tvetydiga fynd observerades i ett kromosomaberrationsstest *in vitro*, men när testet upprepades var resultaten tydligt negativa.
Tapentadol var inte gentoxiskt *in vivo* när det två ändpunkterna i kromosomaberration och oplanerad DNA-syntes användes i försök upp till den maximalt tolererbara dosen.
Långtidsstudier på djur identifierade inte någon potentiell carcinogen risk relevant för människor.
Tapentadol hade ingen inverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet

hos råttor men *in utero*- överlevnad reducerades vid höga doser. Det är inte känt om detta var medierat via hanen eller honan.
Tapentadol visade inga teratogena effekter hos råttor och kaniner efter intravenös och subkutan exponering. Fördröjd utveckling och fostertoxicitet observerades emellertid efter administrering av dos er resulterande i överdrivna farmakologiska (μ-opioidrelaterade CNS-effekter relaterade till dosering över det terapeutiska intervallet) effekter. Efter intravenös dosering i råttor sågs reducerad *in utero*-överlevnad. I råttor orsakade tapentadol ökad mortalitet hos F1-avkomman vilken var direkt exponerad för mjölk mellan dag 1 och 4 efter födseln redan vid doser som inte orsakade toxicitet hos hondjuret. Det fanns inga effekter på neurologiska parametrar avseende beteende.
Utsöndring i bröstmjölk undersöktes i råttungar som diade honor som givits tapentadol. Ungarna exponerades dosberoende för tapentadol och tapentadol-O-glukuronid. Tapentadol utsöndras sammanfattningsvis i mjölk.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 depottablett innehåller 58,24 mg tapentadolhydroklorid motsvarande 50 mg tapentadol.
1 depottablett innehåller 116,48 mg tapentadolhydroklorid motsvarande 100 mg tapentadol.
1 depottablett innehåller 174,72 mg tapentadolhydroklorid motsvarande 150 mg tapentadol.
1 depottablett innehåller 232,96 mg tapentadolhydroklorid motsvarande 200 mg tapentadol.
1 depottablett innehåller 291,20 mg tapentadolhydroklorid motsvarande 250 mg tapentadol.

Hjälpämnen med känd effekt:
Palexia Depot 50 mg innehåller 3,026 mg laktos
Palexia Depot 100 mg innehåller 3,026 mg laktos
Palexia Depot 150 mg innehåller 3,026 mg laktos
Palexia Depot 200 mg innehåller 3,026 mg laktos
Palexia Depot 250 mg innehåller 3,026 mg laktos

Förteckning över hjälpämnen

[50 mg]:
Tablettkärna:
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tabletthölje:
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Talk
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioxid (E 171)

[100 mg]:
Tablettkärna:
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tabletthölje:
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Talk
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioxid (E 171)
Järnoxid, gul (E172)

[150 mg]:
Tablettkärna:
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tabletthölje:
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Talk
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioxid (E 171)
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172)

[200 mg]:
Tablettkärna:
Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tabletthölje:
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Talk
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioxid (E 171)
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172)

[250 mg]:
Tablettkärna:
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tabletthölje:
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Talk
Makrogol 6000
Propylenglykol
Titandioxid (E 171)
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, svart (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Tapentadol

Miljörisk: Användning av tapentadol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Tapentadol bryts ned långsamt i miljön.
Bioackumulering: Tapentadol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = 0.02911661 µg/L

Where:

A = 212.53 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) .

P = number of inhabitants in Sweden = $10 *10^{6}$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
EC50 - based on growth rate	*Pseudo-kirchneriella subcapitata*	Green Algea	OECD 201	72 h	9.8 mg/L	2
EC50 - based on yield					4.5 mg/L	
NOEC – based on growth rate & yield					2.4 mg/L	
EC50	*Daphnia magna*	Water Flea	OECD 202	48 h	25 mg/L	3
NOEC					4.4 mg/L	
NOEC – based on survival & reproduction			OECD 211	21 d	1.3 mg/L	4
					>4.9 mg/L	

EC50 - based on reproduction						
LC50	*Brachydanio rerio*	Zebra Fish	OECD 203	96 h	77 mg/L	5
NOEC					12 mg/L	
NOEC – based on early-life stage	*Pimephales promelas*	Fathead Minnow	OECD 210		0.53 mg/L	6
LOEC – based on early-life stage					1.0 mg/L	
EC50 - based on Activated Sludge Respiration Inhibition			OECD 209	3 h	586 mg/L	7
[1]NOEC - based on Activated Sludge Respiration Inhibition					95.9 mg/L	
		Midge				8

EC50 - based on emergence	*Chironomus riparius*		OECD 218		571 mg/kg	
NOEC - based on emergence					250 mg/kg	

[1]Calculated as the EC15, the Effective Concentration affecting 15% of population tested

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)
Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the fathead minnow. Therefore, the PNEC is based on results from the assessment of the fathead minnow (*Pimephales promelas*) study, NOEC = 530 µg/L and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 9).
PNEC = 530 µg/L / 10 = 53 µg/L
PEC/PNEC = 0.02911661/53 = 0.00054937, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase 'Use of tapentadol has been considered to result in insignificant risk.'

Degradation

Readily Biodegradation
Tapentadol was investigated for its ready biodegradation in a 28 day CO_2 Evolution Modified Sturm Test, according to OECD Guideline 301B (Reference 10).

Based on the results of this study, tapentadol is not readily biodegradable according to the OECD Guideline 301B.

Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems
Tapentadol was investigated for its aerobic degradation in a 100 day aquatic sediment test, according to OECD Guideline 308 (ref 11).

Primary degradation was observed for [^{14}C]tapentadol in the aerobic water/sediment test samples. One major degradation product was observed at >10% of the radioactivity during the study and numerous minor degradation products (<10% of the radioactivity for individual degradants) were observed in the HPLC analyses. Ultimate biodegradation was minimally observed in the aerobic test systems. The accumulative amount of evolved 14CO2 was 0.9% of the radioactivity for the Taunton River aerobic test systems and 1.3% of the radioactivity for the Weweantic aerobic test systems at Day 101. The DT50 (half-life) for the aerobic primary degradation of [^{14}C]tapentadol in the water layer ranged from 1.3 days to 3.3 days. The DT50 for the aerobic primary degradation of [^{14}C]tapentadol in the water/sediment test systems ranged from 41 days to 126 days.

Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems
Tapentadol was investigated for its anaerobic degradation in a 100 day aquatic sediment test, according to OECD Guideline 308 (reference 11).

Primary degradation was observed for [^{14}C]tapentadol in the anaerobic water/sediment test samples. Numerous minor degradation products (<10% of the radioactivity for individual degradants) were observed in the HPLC analyses. Ultimate

biodegradation was minimally observed in the anaerobic test systems. The accumulative amount of evolved $^{14}CO_2$ was less than 1% for the Goose River and Golden Lake anaerobic test systems at Day 101. No radioactivity was detected in the volatile organic and $^{14}CH_4$ trapping systems for the anaerobic test systems at Day 101. The DT_{50} for the anaerobic primary degradation of [^{14}C]tapentadol in the water layer ranged from 10.7 days to 22.8 days. The DT_{50} for the anaerobic primary degradation of [^{14}C]tapentadol in the water/sediment test systems ranged from 51 days to 60 days.

Information on the Extraction Method of Sediment Residues
The above mentioned aerobic and anaerobic sediments varied in textural characteristics, organic matter content and microbial content (Taunton River aerobic, Weweantic River aerobic, Goose River anaerobic and Golden Lake anaerobic sediments). The untreated flooded sediment samples (50 g dry weight sediment plus 150 mL water) were incubated under aerobic and anaerobic conditions for at least one week. Following incubation, [^{14}C]tapentadol was applied to the water layers of each of the systems to achieve a final nominal concentration of approximately 1 mg/L in the water layer. A flow-through test system was used in order to determine the aerobic rate and route of degradation of [^{14}C]tapentadol at a temperature of 20 ± 2 °C continuously in the dark. For the aerobic test systems, the aerobic environment was maintained by continuously bubbling hydrated air through the water layer for 103 days. The anaerobic test systems were prepared in a nitrogen atmosphere and tightly sealed throughout the study to ensure anaerobic test conditions. All test systems used potassium hydroxide (KOH) and ethylene glycol organic volatile

traps to collect $^{14}CO_2$ and any volatile components that evolved during the study. Water and sediment samples from all test systems were assayed at 0, 4, 10, 28, 60 and 101 days after application of the test substance. The test conditions outlined in the study protocol were maintained throughout the study.

Based on the data above the phrase ‘Tapentadol is slowly degraded in the environment’ is chosen.

Bioaccumulation

The n-octanol/water partition coefficient (log K_{ow}) indicates the transfer of the active substance from the aquatic environment into organisms and a potential to bioaccumulate.
The log Kow for tapentadol is 2.89 (reference 12), which is below 4. Consequently, tapentadol has a low tendency to bioaccumulate in aquatic organisms and no bioconcentration test is required and the statement 'Tapentadol has low potential for bioaccumulation' is assigned.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
2. Tapentadol HCl - Acute Toxicity to the Freshwater green alga, Pseudokirchneriella subcapitata. OECD Guideline 201.
3. Tapentadol HCl – full life-cycle toxicity test with water fleas, Daphnia magna, under static-renewal conditions. OECD Guideline 211. Grünenthal R&D, 2007.

4. Tapentadol HCl – acute toxicity to water fleas, (Daphnia magna), under static conditions, following OECD draft guideline 202. Grünenthal R&D, 2007.
5. Tapentadol HCl – acute toxicity to zebra fish (Brachydanio rerio), under static-renewal conditions. OECD Guideline 203. Grünenthal R&D, 2007.
6. Tapentadol HCl – early life-stage toxicity test with fathead minnow, (Pimephales promelas), following OECD guideline 210. Grünenthal R&D, 2007.
7. Tapentadol HCl – activated sludge respiration inhibition. OECD Guideline 209.
8. Tapentadol: Sediment-Water *Chironomus riparius* Toxicity Test using Spiked Sediment. OECD Guideline 218. Grünenthal R&D, 2010.
9. ECHA, European Chemicals Agency. May 2008. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi
10. Tapentadol HCl – determination of the biodegradability based on OECD method 301B (CO_2 evolution test). Grünenthal R&D, 2007
11. Tapentadol HCl – aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment systems following OECD guideline 308. Grünenthal R&D, 2007.
12. Tapentadol HCl (R331333) Ionization Constants and Lipophilicity Report

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett
50 mg: vita filmdragerade avlånga tabletter (6,5 mm x 15 mm) märkta med Grünenthal logotyp på den ena sidan och ”H1” på den andra sidan.
100 mg: svagt gula avlånga filmdragerade tabletter (6,5 mm x 15 mm) märkta med Grünenthal logotyp på den ena sidan och ”H2” på den andra sidan.
150 mg: ljust rosa avlånga filmdragerade tabletter (6,5 mm x 15 mm) märkta med Grünenthal logotyp på den ena sidan och ”H3” på den andra sidan.
200 mg: ljust orange avlånga filmdragerade tabletter (7 mm x 17 mm) märkta med Grünenthal logotyp på den ena sidan och ”H4” på den andra sidan.
250 mg: rödbruna avlånga filmdragerade tabletter (7 mm x 17 mm) märkta med Grünenthal logotyp på den ena sidan och ”H5” på den andra sidan.

Förpackningsinformation

Depottablett 50 mg (vit filmdragerad avlång (6,5 mmx15 mm) märkt med Grünenthal logotyp på den ena sidan och H1 på den andra sidan)
30 styck blister, 218:52, (F)
100 styck blister, 590:82, (F)
Depottablett 100 mg (svagt gul avlång filmdragerad (6,5 mmx15 mm) märkt med Grünenthal logotyp på den ena sidan och H2 på den andra sidan)
30 styck blister, 379:29, (F)
100 styck blister, 1120:91, (F)
Depottablett 150 mg (ljust rosa avlång filmdragerad (6,5 mmx15 mm) märkt med Grünenthal logotyp på den ena sidan och H3 på

den andra sidan)
30 styck blister, 538:07, (F)
100 styck blister, 1650:50, (F)
Depottablett 200 mg (ljust orange avlång filmdragerad (7 mmx17 mm) märkt med Grünenthal logotyp på den ena sidan och H4 på den andra sidan)
30 styck blister, 696:84, (F)
100 styck blister, 2180:58, (F)
Depottablett 250 mg (rödbrun avlång filmdragerad (7 mmx17 mm) märkt med Grünenthal logotyp på den ena sidan och H5 på den andra sidan)
30 styck blister, 856:12, (F)
100 styck blister, 2710:16, (F)