

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YANTIL Depot 50 mg -depottabletit
YANTIL Depot 100 mg -depottabletit
YANTIL Depot 150 mg -depottabletit
YANTIL Depot 200 mg -depottabletit
YANTIL Depot 250 mg -depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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):

YANTIL Depot 50 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
YANTIL Depot 100 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
YANTIL Depot 150 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
YANTIL Depot 200 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
YANTIL Depot 250 mg sisältää 3,026 mg laktoosia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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.

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

Hoidon keskeyttäminen

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

YANTIL 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).

YANTIL Depot -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tähän potilasryhmään kuuluvien potilaiden hoito on aloitettava alhaisimmalla saatavilla olevalla vahvuudella eli 50 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).

YANTIL 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

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

Antotapa

YANTIL Depot -tabletit on nieltävä kokonaisina, niitä ei saa jakaa eikä pureskella, jotta niiden pitkävaikutteiset ominaisuudet säilyvät. YANTIL Depot -tabletit on otettava riittävän nestemäärän kanssa. YANTIL Depot -tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

YANTIL Depot -tablettien käyttö on vasta-aiheista

- jos potilas on yliherkkä tapentadolille tai apuaineille (ks. kohta 6.1).
- 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

YANTIL Depot -tabletit voivat aiheuttaa riippuvuutta ja niihin voi liittyä väärinkäyttöä. Tämä on otettava huomioon määrättäessä tai toimittaessa YANTIL 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.

Hengityslama

YANTIL Depot -tabletit saattavat aiheuttaa suurina annoksina käytettynä tai μ -opioidireseptoriagonisteille herkille potilaille annettuna annosriippuvaista hengityslamaa. YANTIL Depot -tabletteja on siksi annettava varoen potilaille, joiden hengitystoiminnot ovat heikentyneet. Muita sellaisia kipulääkevaihtoehtoja on harkittava, joilla ei ole μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, ja YANTIL 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

YANTIL Depot -tabletteja ei saa käyttää potilaille, 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. YANTIL Depot -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on pään vamma ja aivokasvain.

Kouristuskohtaukset

YANTIL Depot -tabletteja ei ole tutkittu systemaattisesti potilaille, joilla on kouristustauti, ja tämä potilasryhmä suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. YANTIL Depot -tabletteja, kuten muitakin analgeetteja, joilla on μ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, on määrättävä kuitenkin varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut kouristustauti tai jokin tila, joka saattaa suurentaa potilaan kouristusriskiä.

Munuaisten vajaatoiminta

YANTIL 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. YANTIL Depot -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on keskivaikeaa maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2), erityisesti hoidon alussa.

YANTIL 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 sulkiilihaksen kouristelua. YANTIL Depot -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on sappitesairaus, akuutti haimatulehdus mukaan lukien.

Samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin estäjillä (MAO-estäjillä)

YANTIL 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 (ks. kohta 4.5).

YANTIL 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

YANTIL 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 (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, kuten bentsodiatsepiinit, barbituraatit ja opioidit (analgeetit, yskänlääkkeet tai korvaushoidot), saattavat suurentaa hengityslaman vaaraa, jos niitä käytetään yhdistelmänä YANTIL Depot -tablettien kanssa. Keskushermostoa lamaavat lääkeaineet (esim. bentsodiatsepiinit, psykoosilääkkeet, H1-antihistamiinit, opioidit, alkoholi) saattavat voimistaa tapentadolin sedatiivista vaikutusta ja heikentää vireystilaa. Jos yhdistelmähoitoa YANTIL Depot -tablettien ja hengitystä tai keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa harkitaan, toisen tai kummankin lääkeaineen annoksen pienentämistä on harkittava.

Serotoniinisyndroomaa on raportoitu yksittäisiä tapauksia temporaalisessa yhteydessä tapentadolin terapeuttiseen käyttöön, kun sitä on käytetty yhdessä serotoninerگisten lääkeaineiden kanssa, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet). Serotoniinisyndrooman merkkejä voivat olla sekavuus, agitaatio, kuume, hikoilu, ataksia, hyperrefleksia, myoklonus ja ripuli. Oireet paranevat yleensä nopeasti, kun serotoninerگisen lääkkeen käyttö lopetetaan. Oireita hoidetaan niiden luonteen ja vaikeusasteen mukaisesti.

Kliinistä tutkimusaineistoa YANTIL Depot –tablettien samanaikaisesta käytöstä μ -opioidiagonisti-antagonistien (esim. pentatsosiini, nalbufiini) tai osittaisten μ -opioidiagonistien (esim. buprenorfiini) kanssa ei ole. Kuten puhtailla μ -opioidiagonisteilla, YANTIL Depot –tablettien μ -opioidikomponentin

aiheuttama analgeettinen teho voi teoriassa alentua tällaisissa tilanteissa. Tämän vuoksi pitää noudattaa varovaisuutta kun YANTIL Depot –tablettihoito yhdistetään tällaisiin lääkkeisiin.

Tapentadolin pääasiallinen eliminaatioreitti on uridiinidifosfaattitransferaasin (UGT), pääasiassa isomuotojen UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7, välittämä konjugoituminen glukuronihapon kanssa. Näiden isoentsyymien voimakkaiden estäjien samanaikainen annostelu voi siten lisätä systeemistä altistusta tapentadolille. Interaktiotutkimukset mahdollisten glukuronidaatioon vaikuttavien lääkeaineiden (parasetamoli, asetyylisalisyylihappo, naprokseeni ja probenesidi) kanssa eivät johtaneet kliinisesti merkittäviin muutoksiin seerumin tapentadolipitoisuuksissa (ks. kohta 5.2). Interaktiotutkimukset aineiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa tapentadolin imeytymiseen (omepratsoli ja metoklopramidi) eivät johtaneet kliinisesti merkittäviin muutoksiin seerumin tapentadolipitoisuuksissa (ks. kohta 5.2).

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

4.6 Fertilitteetti, 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. Vaikutukset postnataalikehitykseen havaittiin jo raskauden aikana tasolla, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL) (ks. kohta 5.3).

YANTIL 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. YANTIL Depot -tabletteja ei suositella naisille synnytyksen aikana eikä juuri ennen synnytystä. Koska tapentadolilla on μ -opioidireseptoriagonistisia 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 imettävälle lapselle ei siksi voida sulkea pois. YANTIL Depot -tabletteja ei saa käyttää rintaruokinnan aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

YANTIL 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

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

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset havaittiin YANTIL Depot -tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheyksiksi 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 ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen	Painon lasku	
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, masentuneisuus, inihäiriöt, hermostuneisuus, levottomuus	Desorientaatio, sekavuustila, agitaatio, havaitsemiskyvyn häiriöt, poikkeavat unet, euforinen mielentila	Lääkeaine-riippuvuus, ajattelun poikkeavuudet
Hermosto	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky	Huomiokyvyn häiriöt, vapina, tahattomat lihassupistukset	Tajunnantason aleneminen, muistin heikkeneminen, psyykkisen tilan heikkeneminen, synkopee, sedaatio, tasapainohäiriöt, dysartria, hypestesia, parestesia	Kouristukset, presynkopee, koordinaatio-kyvyn poikkeavuudet
Silmät			Näkökyvyn häiriö	
Sydän			Tihentynyt syketaajuus, harventunut syketaajuus	
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			Virtsaamisen 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

YANTIL Depot -tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa enintään vuoden ajan valmistelle altistuneilla potilailla esiintyi vähän viitteitä vieroitusoireista hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen, ja silloin kun oireita esiintyi, ne luokiteltiin lieviksi. Lääkärin on kuitenkin seurattava vieroitusoireiden ilmaantumista (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 lisääntyntä itsemurha-alttiutta masennuksesta kärsivillä potilailla etenkin hoidon alussa. Tällaisesta riskin lisääntymisestä ei ole näyttöä tapentadolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen.

4.9 Yliannostus

Kokemukset ihmisellä

Tapentadoliyliannoksesta on hyvin vähän kokemusta. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että tapentadoliyrityksen 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.

Yliannostuksen 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 seuranta opioidiyliannostuksen jälkeen. Jos optimaalista vastetta opioidireseptorien antagonistille ei saada tai vaste on vain lyhytkestoinen, antagonistia (esim. naloksonia) on annettava ylimääräinen annos valmisteen 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 nosiseptiivisen ja neuropaattisen kroonisen kivun yhteydessä. Nivelrikosta ja kroonisesta alaselkävivusta aiheutuvaan kipuun liittyneissä tutkimuksissa tapentadolilla todettiin olevan samankaltainen analgeettinen teho kuin vertailuvalmisteena käytetyllä voimakkaalla opioidilla. Kivuliaaseen diabeettiseen perifeeriseen neuropatiaan liittyneessä tutkimuksessa tapentadoli erosi verrokkinä käytetystä lumelääkkeestä.

Käytöstä syöpäkivun hoidossa on tällä hetkellä vain vähän tutkimustietoa. Siksi annossuosituksia ei ole tässä yhteydessä käytettävissä.

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 kestoan, T-aaltoon tai U-aallon morfologiaan).

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kerta-annoksena (paastotilassa) annetun YANTIL 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 (olennaisin depotlääkemuotojen altistuksen muuttuja) 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.

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. YANTIL Depot -tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Jakaantuminen

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 ja eliminaatio

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 vaiheen 2 konjugaatio.

Yhdelläkään metaboliitilla ei ole analgeettista vaikutusta.

Tapentadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan (99 %) munuaisten kautta. Terminaalinen puoliintumisaika suun kautta tapahtuneen annon jälkeen on keskimäärin 4 tuntia.

Kokonaispuhdistuma on 1530 +/- 177 ml/min.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Keskimääräinen altistus (AUC) tapentadolille oli eräissä 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 normaaliin 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 vaiheen 2 glukuronidaation kautta, ja vain pieni osa metaboloituu vaiheen 1 hapetusreittien välityksellä.

Koska glukuronidaatio on suurikapasiteettinen/affiniteetiltään heikko järjestelmä, joka ei kyllästy helposti edes sairauden yhteydessä, ja koska vaikuttavan aineen hoitopitoisuudet ovat yleensä selvästi pienemmät kuin glukuronidaation mahdolliseen estymiseen tarvittavat pitoisuudet, vaiheen 2 metaboliasta aiheutuvat kliinisesti olennaiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia parasetamolilla, naprokseenilla, asetyylisalisyylihapolla ja probenesidillä selvittäneessä tutkimussarjassa tutkittiin näiden vaikuttavien aineiden mahdollista vaikutusta tapentadolin 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 tapentadolin 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 tapentadolin imeytymiseen. Näissäkään tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkityksellistä vaikutusta tapentadolipitoisuuteen seerumissa.

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

Tapentadolin 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 teratogeenisia vaikutuksia rotilla ja kaniineilla laskimoon ja ihon alle tapahtuneen altistuksen yhteydessä, mutta kehityksen viivästymistä ja sikiötoksisuutta havaittiin emolle annettujen liioitellun suurten annosten yhteydessä. 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

50 mg:

Tabletitydin:

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Makrogoli 6000

Propyleeniglykoli

Titaanidioksidi (E 171)

100 mg:

Tabletitydin:

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Makrogoli 6000

Propyleeniglykoli

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

150 mg:

Tabletitydin:

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:
Tabletoidin:
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:
Tabletoidin:
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

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

E:\ICE\temp\8f7f28fd-86b9-41c5-a203-f9fd89ac5093\12961268.docx

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-alumiini/paperi/PET-läpipainopakkaus

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

Perforoitu 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 27591

MTnr 27592

MTnr 27593

MTnr 27594

MTnr 27595

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2010