

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PALEXIA 4 mg/ml oraaliliuos

PALEXIA 20 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraaliliuosta sisältää tapentadolihydrokloridia määrän joka vastaa 4 mg tapentadolia

1 ml oraaliliuosta sisältää tapentadolihydrokloridia määrän joka vastaa 20 mg tapentadolia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

PALEXIA 4 mg/ml oraaliliuos sisältää propyleeniglykolia, natriumbentsoaattia ja natriumia.

PALEXIA 20 mg/ml oraaliliuos sisältää propyleeniglykolia ja natriumia.

Ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön liuos

pH 3,5–4,5

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

PALEXIA on tarkoitettu voimakasta kipulääkitystä vaativan keskivaikean tai vaikean akuutin kivun, jota voidaan hoitaa riittävästi ainoastaan opioideilla, hoitoon vähintään 2-vuotiaille lapsille sekä aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Lapsille Palexia-valmistetta tulee käyttää vain sairaalassa, jossa on saatavilla asianmukainen hengityksen tukemiseen tarvittava laitteisto.

#### Annostus

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

Aikuiset:

Potilaan hoito aloitetaan 50 mg:n tapentadolikerta-annoksina oraaliliuoksena 4–6 tunnin välein. Suurempi aloitusannos saattaa olla tarpeen kivun voimakkuuden ja potilaan aiemman analgeettitarpeen perusteella.

Ensimmäisenä hoitopäivänä voidaan ottaa lisäannos jo tunnin kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen, jos kipua ei saada hallintaan. Annos titrataan sen jälkeen lääkkeen määräävän lääkärin tarkassa seurannassa yksilölliselle annostasolle, jolla saadaan riittävä analgesia ja haittavaikutukset pysyvät mahdollisimman vähäisinä.

Yli 700 mg:n kokonaisannoksia tapentadolia vuorokaudessa ensimmäisenä hoitopäivänä ja ylläpito-hoidossa yli 600 mg:n tapentadoliannoksia vuorokaudessa ei ole tutkittu eikä niitä siksi suositella.

Laskentataulukko PALEXIA **4 mg/ml** oraaliliuosta varten:

Määrättävä kerta-annos tapentadolia	Annettava määrä (ml)
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

Laskentataulukko PALEXIA **20 mg/ml** oraaliliuosta varten:

Määrättävä kerta-annos tapentadolia	Annettava määrä (ml)
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

#### *Hoidon kesto*

Oraaliliuos on tarkoitettu akuuttien kiputilojen hoitoon. Jos hoidon odotetaan kestävästi pidempään tai pidempikestoisen hoito osoittautuu aikuisilla tarpeelliseksi, ja jos tehokas kivunlievitys ilman haittaavia haittavaikutuksia on saavutettu PALEXIA-oraaliliuoksella, on harkittava hoidon vaihtamista PALEXIA Depot -depotvalmisteeseen. Kuten aina oireenmukaisessa hoidossa, tapentadolihoidon jatkamista on arvioitava säännöllisesti.

#### *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.

#### *Erityispotilasryhmät*

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

PALEXIA-oraaliliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tähän potilasryhmään kuuluvien potilaiden hoito on aloitettava 25 mg:n tapentadoliannoksilla oraaliliuoksena. Oraaliliuosta ei saa ottaa useammin kuin kerran 8 tunnissa. Hoidon alussa yli 150 mg:n päivittäistä annosta tapentadolia ei suositella. Jatkohoidossa on huomioitava analgesian säilyminen sekä riittävä siedettävyyden, mikä saavutetaan joko lyhentämällä tai pidentämällä antoväliä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

PALEXIA-oraaliliuosta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeaa maksan vajaatoimintaa, 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

Annossuositus lapsille perustuu ikään ja painoon:

2 vuotta täyttäneille alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille suositeltu kerta-annos on 1,25 mg/kg 4 tunnin välein.

Enimmäisvuorokausiannos on 7,5 mg/kg ( $\cong$  6 x kerta-annos).

Enimmäisannos lapsille ja nuorille, joilla on suuri painoindeksi (BMI), ei saa ylittää iänmukaisen 97,5. persentiilin mukaisen painon perusteella laskettua enimmäisannosta..

Annoksen pienentämistä voidaan harkita ajan mittaan akuutin kivun lievittyessä.

Vähintään 20 mg:n annoksiin (vähintään 16 kg painavat potilaat) käytetään PALEXIA 20 mg/ml -oraaliliuosta. Alle 20 mg:n annoksiin (alle 16 kg painavat potilaat) suositellaan käytettäväksi PALEXIA 4 mg/ml -oraaliliuosta.

PALEXIA-oraaliliuoksen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 2-vuotiaille lapsille.

**Taulukko A: Annossuositukset lapsille, jotka painavat alle 16 kg (PALEXIA 4 mg/ml oraaliliuos):**

<b>2 – &lt; 18-vuotiaat, paino alle 16 kg</b>			
<b>1,25 mg/kg joka 4. tunti.</b>			
<b>PALEXIA 4 mg/ml oraaliliuos (annetaan pakkauksessa olevalla 2,5 ml:n pipetillä)</b>			
kg (paino)	ml (annostilavuus)	kg (paino)	ml (annostilavuus)
9,0–9,2	2,8	12,8–13,1	4,0
9,3–9,5	2,9	13,2–13,4	4,1
9,6–9,9	3,0	13,5–13,7	4,2
10,0–10,2	3,1	13,8–14,0	4,3
10,3–10,5	3,2	14,1–14,3	4,4
10,6–10,8	3,3	14,4–14,7	4,5
10,9–11,1	3,4	14,8–15,0	4,6
11,2–11,5	3,5	15,1–15,3	4,7
11,6–11,8	3,6	15,4–15,6	4,8
11,9–12,1	3,7	15,7–15,9	4,9
12,2–12,4	3,8	16	5,0
12,5 - 12,7	3,9		

**Taulukko B: Annossuositukset lapsille, jotka painavat yli 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml oraaliliuos):**

<b>2 – &lt; 18-vuotiaat, paino yli 16 kg</b>	
<b>1,25 mg/kg joka 4. tunti</b>	
<b>PALEXIA 20 mg/ml oraaliliuos (annetaan pakkauksessa olevalla 5 ml:n pipetillä)</b>	

kg (paino)	ml (annostilavuus)	kg (paino)	ml (annostilavuus)
16,1–17,5	1,0	49,6–51,1	3,1
17,6–19,1	1,1	51,2–52,7	3,2
19,2–20,7	1,2	52,8–54,3	3,3
20,8–22,3	1,3	54,4–55,9	3,4
22,4–23,9	1,4	56,0–57,5	3,5
24,0–25,5	1,5	57,6–59,1	3,6
25,6–27,1	1,6	59,2–60,7	3,7
27,2–28,7	1,7	60,8–62,3	3,8
28,8–30,3	1,8	62,4–63,9	3,9
30,4–31,9	1,9	64,0–65,5	4,0
32,0–33,5	2,0	65,6–67,1	4,1
33,6–35,1	2,1	67,2–68,7	4,2
35,2–36,7	2,2	68,8–70,3	4,3
36,8–38,3	2,3	70,4–71,9	4,4
38,4–39,9	2,4	72,0–73,5	4,5
40,0–41,5	2,5	73,6–75,1	4,6
41,6–43,1	2,6	75,2–76,7	4,7
43,2–44,7	2,7	76,8–78,3	4,8
44,8–46,3	2,8	78,4–79,9	4,9
46,4–47,9	2,9	≥ 80,0	5,0
48,0–49,5	3,0		

#### *Hoidon kesto*

Oraaliliuos on tarkoitettu akuuttien kiputilojen hoitoon. Kuten aina oireenmukaista hoitoa käytettäessä, tapentadolin jatkuvaa käyttöä on arvioitava jatkuvasti. Lapsilla käytön kesto ei saa ylittää 3:a vuorokautta, koska tätä pidemmän hoidon turvallisuudesta ja tehosta ei ole vielä tietoa.

#### *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*

PALEXIA-oraaliliuosta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla eikä valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle siksi suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

PALEXIA-oraaliliuosta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla, eikä valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle siksi suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Antotapa*

PALEXIA-oraaliliuos otetaan suun kautta.

PALEXIA-oraaliliuos voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

PALEXIA voidaan ottaa laimentamattomana tai se voidaan laimentaa veteen tai muuhun alkoholittomaan juomaan. Pakkauksessa on mittapipetti ja siihen kiinnitetty adapteri, joita tulisi käyttää määrättyä tapentadolin kerta-annosta vastaavan oikean liuosmäärän varmistamiseksi.

PALEXIA-oraaliliuos voidaan antaa polyuretaanista, silikonista tai polyvinyylikloridista valmistetun nenä-mahaletkun kautta (kyseisillä materiaaleilla tehdyissä testeissä ei havaittu yhteisvaikutuksia tapentadolin kanssa eikä tapentadolin pilkkoutumista).

### 4.3 Vasta-aiheet

PALEXIA-oraaliliuoksen käyttö on vasta-aiheista

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Väärinkäytön ja riippuvuusoireyhtymän mahdollisuus*

PALEXIA-oraaliliuos voi aiheuttaa riippuvuutta ja niihin voi liittyä väärinkäyttöä. Tämä on otettava huomioon määrättäessä tai toimitettaessa PALEXIA-oraaliliuosta tilanteissa, joissa virheellisen käytön, väärinkäytön, riippuvuuden tai ajanvietekäytön katsotaan olevan mahdollista.

Jos potilas saa hoitoa vaikuttavilla aineilla, jolla on  $\mu$ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, häntä on seurattava tarkoin väärinkäytön ja riippuvuuden havaitsemiseksi.

#### *Hengityslama*

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

#### *Pään vammat ja kohonnut kallonsisäinen paine*

PALEXIA-oraaliliuosta ei saa käyttää potilailla, jotka saattavat olla erityisen alttiita hiilidioksidirention kallonsisäisille vaikutuksille, joihin viittaavat esimerkiksi kohonnut aivopaine, alentunut tajunnantasotai kooma. Analgeetit, joilla on  $\mu$ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, saattavat hämärtää tilan kliinistä kulkua, jos potilaalla on pään vamma. PALEXIA-oraaliliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on pään vamma ja aivokasvain.

#### *Kouristuskohtaukset*

PALEXIA-oraaliliuosta ei ole tutkittu systemaattisesti potilailla, joilla on kouristustauti, ja tämä potilasryhmä suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. PALEXIA-oraaliliuosta, kuten muitakaan analgeetteja, joilla on  $\mu$ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut kouristustauti tai jokin tila, joka saattaa suurentaa potilaan kouristusriskiä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla systeeminen altistus kasvoi 2-kertaiseksi ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla systeeminen altistus kasvoi 4,5-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali.

PALEXIA-oraaliliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2), erityisesti hoidon alussa.

PALEXIA-oraaliliuosta 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  $\mu$ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, saattavat aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen kouristelua. PALEXIA-oraaliliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on sappitesairaus, akuutti haimatulehdus mukaan lukien.

### *Agonisti-antagonistiopioidit*

PALEXIA-oraaliliuoksen käytössä yhdessä  $\mu$ -opioidiantagonisti-agonistien (kuten pentatossiinin, nalbufiinin) tai osittaisten  $\mu$ -opioidiagonistien (kuten buprenorfiinin) kanssa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilaan buprenorfiinihoitoa opioidiriippuvuuden hoitoon jatketaan, vaihtoehtoisia hoitomuotoja (esim. buprenorfiinihoidon keskeyttämistä tilapäisesti) on harkittava, jos puhtaiden  $\mu$ -opioidireseptoriagonistien (kuten tapentadolin) käyttö on tarpeen akuutin kiputilan yhteydessä. Puhtaiden  $\mu$ -opioidireseptoriagonistien yhdistelmäkäytössä buprenorfiinin kanssa on raportoitu suurempien annosten olevan tarpeen, ja haittavaikutuksia, kuten hengityslamaa, on tällöin seurattava tarkoin.

### **PALEXIA 4 mg/ml oraaliliuos sisältää natriumbentsoaattia, propyleeniglykolia ja natriumia.**

Tämä lääkevalmiste sisältää 59 mg natriumbentsoaattia per 25 ml liuosta (enimmäiskerta-annos), mikä vastaa 2,36 mg:aa/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää 48 mg propyleeniglykolia per 25 ml liuosta (enimmäiskerta-annos), mikä vastaa 2,0 mg:aa/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per enimmäiskerta-annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **PALEXIA 20 mg/ml oraaliliuos sisältää propyleeniglykolia ja natriumia.**

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg propyleeniglykolia per 5 ml liuosta (enimmäiskerta-annos), mikä vastaa 2,0 mg:aa/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per enimmäiskerta-annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### *Pediatriset potilaat*

PALEXIA-oraaliliuosta koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös lapsia, ja lisäksi on otettava huomioon seuraavat seikat:

PALEXIA-oraaliliuosta ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla, eikä valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle siksi suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

PALEXIA-oraaliliuosta ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.1).

Pallexia-oraaliliuosta ei ole arvioitu systemaattisesti ylipainoisilla lapsilla ja nuorilla, joten ylipainoisia pediatria potilaita on seurattava laaja-alaisesti, eikä iänmukaista suositeltua enimmäisannosta saa ylittää.

Koska PALEXIA-oraaliliuos on tarkoitettu akuutin kivun hoitoon, sitä on tutkittu lyhytkestoisessa hoidossa. Näin ollen tietoja ei ole pitkäaikaisen käytön turvallisuudesta lapsilla (esim. kasvun tai kehityksen suhteen).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

##### *Agonisti-antagonistiopioidit*

PALEXIA-oraaliliuoksen käytössä yhdessä  $\mu$ -opioidiantagonisti-agonistien (kuten pentatsosiinin, nalbufiinin) tai osittaisten  $\mu$ -opioidiagonistien (kuten buprenorfiinin) kanssa on noudatettava varovaisuutta (ks. myös kohta 4.4).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen aikuisilla on raportoitu yksittäisissä tapauksissa serotoniinioireyhtymää, jolla on ollut ajallinen yhteys tapentadolin terapeuttiseen käyttöön, kun sitä on käytetty yhdessä serotonergisten 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 serotonergisen lääkkeen käyttö lopetetaan. Oireita hoidetaan niiden luonteen ja vaikeusasteen mukaisesti.

Tapentadolin pääasiallinen eliminaatioreitti on uridiinidifosfaattitransferaasin (UGT), pääasiassa isomuotojen UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7, välittämä konjugoituminen glukuronihapon kanssa. Näiden isoentsyymien voimakkaiden estäjien (esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, meklofenaamihappo) samanaikainen annostelu voi siten lisätä systeemistä altistusta tapentadolille (ks. kohta 5.2). Koska pääasiallinen eliminaatioreitti on glukuronidikonjugaatio, yhteisvaikutusten mahdollisuus aikuispotilailla on vähäinen.

Lisäksi tapentadoli ei ole todettu indusoivan tai estävän pääasiallisia CYP-entsyymejä, CYP3A4 mukaan lukien, *in vitro*.

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

PALEXIA-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.

##### *Pediatriset potilaat*

Koska pääasiallinen eliminaatioreitti on glukuronidikonjugaatio, yhteisvaikutusten mahdollisuus yli 5 kuukauden ikäisillä lapsilla on vähäinen (ks. kohta 5.2).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*



On vain vähän tietoa käytöstä raskaana oleville naisille.

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

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

#### *Synnytys*

Tapentadolín vaikutusta ihmisen synnytykseen ei tiedetä. PALEXIA-oraaliliuosta ei suositella naisille synnytyksen aikana eikä juuri ennen synnytystä. Koska tapentadolilla on  $\mu$ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, tapentadolia käyttäneiden äitien vastasyntyneitä lapsia on seurattava hengityslaman havaitsemiseksi.

#### *Imetys*

Tapentadolín erittymisestä maitoon ei ole tietoa. Tapentadolín 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. PALEXIA-oraaliliuosta ei saa käyttää rintaruokinnan aikana.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

PALEXIA-valmisteella tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuispotilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä ja keskivaikeita. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset kohdistuivat ruoansulatuselimistöön ja keskushermostoon (pahoinvointi, oksentelu, uneliaisuus, huimaus ja päänsärky).

Vaikeimpia haittavaikutuksia ovat sedaatio, hengityslama ja allergiset reaktiot.

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset havaittiin toisella välittömästi tapentadolia vapauttavalla valmistemuodolla (PALEXIA -kalvopäällysteisillä tableteilla) aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheyyksi 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**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>			
	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Lääkeaine-yliherkkyys*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Ruokahalun heikkeneminen		
<b>Psyykkiset</b>		Ahdistuneisuus,	Masentuneisuus,	Poikkeava

<b>häiriöt</b>		sekavuustila, aistiharhat, unihäiriöt, poikkeavat unet	desorientaatio, agitaatio, hermostuneisuus, levottomuus, euforinen mielentila	ajattelu
<b>Hermosto</b>	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky	Vapina	Huomiokyvyn häiriöt, muistin heikkeneminen, presynkopee, sedaatio, ataksia, dysartria, hypestesia, parestesiä, tahattomat lihassupistelut	Kouristukset, alentunut tajunnantaso, koordinaatio-kyvyn poikkeavuudet
<b>Silmät</b>			Näkökyvyn häiriöt	
<b>Sydän</b>			Kiihtynyt sydämen syketaajuus, sydämentykytys	Hidastunut sydämen syketaajuus
<b>Verisuonisto</b>		Punastelu	Alentunut verenpaine	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengityslama, vähentynyt happisaturaatio, hengenahdistus	
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Pahoinvointi, oksentelu	Ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen	Epämiellyttävät tuntemukset vatsassa	Suolen tyhjentymisen heikkeneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Kutina, liikkahikoilu, ihottuma	Urtikaria	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihaskouristukset	Painavuuden tunne	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsan aloitusvaikeus, pollakisuria	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Voimattomuus, väsymys, kehon lämpötilamuutosten tunne	Lääkkeen vieroitusoireyhtymä, turvotus, poikkeava olo, juopuneisuuden tunne, ärtyisyys, rentouden tunne	
* <i>Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvinaisia tapauksia angioödeemaa, anafylaksiaa ja anafylaktista shokkia.</i>				

Toisella välittömästi tapentadolia vapauttavalla valmistemuodolla (PALEXIA -kalvopäällysteisillä tableteilla) aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa enintään 90 päivän ajan valmisteelle 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.

### ***Pediatriset potilaat***

PALEXIA-oraaliliuosta saavilla lapsilla ja nuorilla ilmenevien haittavaikutusten yleisyydet, tyypit ja vaikeusasteet ovat oletettavasti vastaavia kuin PALEXIA-hoitoa saaneilla aikuisilla. Pediatrisissa tutkimuksissa ei ole havaittu uusia turvallisuutta koskevia seikkoja minkään tutkitun ikäryhmän osalta.

Kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoja vieroitusoireista lapsilla, jotka ovat saaneet tapentadolia välittömästi vapauttavaa valmistetta. Lääkärin pitää kuitenkin tarkkailla mahdollisia vieroitusoireita tapentadolin toistuvan annon ja sen äkillisen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

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

### *Hoito*

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä  $\mu$ -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 opioidi yliannostuksesta aiheutuvan hengityslaman hoitoon. Yliannostuksesta aiheutuva hengityslama saattaa kestää pidempään kuin opioidireseptoriantagonistin vaikutus. Opioidireseptoriantagonistin anto ei korvaa hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron jatkuvaa seurantaan opioidi yliannostuksen jälkeen. Jos optimaalista vastetta opioidireseptorien antagonistille ei saada tai vaste on vain lyhykestoinen, antagonistia (esim. naloksonia) on annettava ylimääräinen annos valmisteen valmistajan antamien ohjeiden mukaan.

Ruoansulatuselimistön puhdistamista voidaan harkita imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamiseksi elimistöstä. Ruoansulatuselimistön puhdistamista lääkehiilellä tai mahahuuhtelun avulla voidaan harkita 2 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Ennen kuin ruoansulatuselimistöä yritetään puhdistaa, on varmistettava, että potilaan hengitystiet ovat avoimet.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, opioidit, muut opioidit

ATC-koodi: N02AX06

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

Tapentadolilla todettiin teho prekliinisissä nosiseptiivisen, neuropaattisen, viskeraalisen ja tulehduskivun kipumalleissa. Teho on varmistettu tapentadolia sisältävillä kalvopäällysteisillä tableteilla aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa nosiseptiiviseen kipuun liittyvissä tiloissa, kuten leikkauksenjälkeisen ortopedisen ja vatsakivun sekä lonkan tai polven nivelrikosta aiheutuvan kivun yhteydessä. Tapentadolin analgeettinen teho nosiseptiiviseen kipuun aikuisilla oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin vertailuvalmisteena käytettyjen voimakkaiden opioidien.

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

#### *Pediatriset potilaat*

Enintään 72 tunnin ajan annetun tapentadolioraaliliuoksen teho on osoitettu lasten ja nuorten (2 – < 18-vuotiaiden) leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Tapentadolin  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen perusteella määritetty hyötyosuus ja muut farmakokineettiset muuttujat oraaliliuoksena annetun 100 mg:n tapentadoliannoksen jälkeen olivat verrattavissa 100 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla (toinen välittömästi lääkeainetta vapauttava lääkemuoto) saatuihin arvoihin. Tämän vuoksi alla mainitut kalvopäällysteisillä tableteilla suoritettujen tutkimusten tiedot pätevät myös oraaliliuokseen.

#### *Imeytyminen*

Tapentadoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti PALEXIA-valmisteen suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Kerta-annoksena (paastotilassa) annetun PALEXIA-valmisteen keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 32 % laajan ensikierron metabolian vuoksi. Suurin tapentadolipitoisuus seerumissa havaitaan tavallisesti noin 1,25 tunnin kuluttua kalvopäällysteisen tabletin antamisen jälkeen.

Tapentadolin  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen on havaittu suurenevan suhteessa annokseen kalvopäällysteisten tablettien annon jälkeen kaikilla suun kautta otettavilla hoitoannoksilla.

Toistuvilla (6 tunnin välein) 75–175 mg:n tapentadoliannoksilla kalvopäällysteisinä tabletteina otettuna vaikuttavan kanta-aineen kertymissuhde oli 1,4–1,7 ja pääasiallisen metaboliitin, tapentadoli-O-glukuronidin, kertymissuhde oli 1,7–2,0, joka on määritetty pääasiassa tapentadolin antovälin, näennäisen puoliintumisajan ja sen metaboliitin perusteella. Vakaan tilan tapentadolipitoisuus saavutetaan seerumissa toisena hoitopäivänä.

#### *Ruoan vaikutus*

AUC-arvo suureni 25 % ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) suureni 16 %, kun kalvopäällysteiset tabletit annettiin runsasrasvaisen ja hyvin kaloripitoisen aamiaisen jälkeen. Näissä olosuhteissa plasman maksimikonsentraatio saavutettiin 1,5 tuntia myöhemmin.

Faasin II ja III tutkimuksissa tehtyjen tehokkuustutkimusten varhaisista arviointipisteistä saatujen tulosten perusteella ruuan vaikutuksella ei näyttäisi olevan kliinistä merkitystä. PALEXIA-oraaliliuos voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

#### *Jakautuminen*

Tapentadoli jakaantuu laajasti kaikkialle elimistöön. Laskimoon tapahtuneen annon jälkeen tapentadolin jakaantumistilavuus ( $V_z$ ) on 540 +/- 98 l.

Sitoutuminen seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin, on vähäistä, noin 20 %.

### *Metabolia*

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

Yhdelläkään metaboliitilla ei ole analgeettista vaikutusta.

### *Eliminaatio*

Tapentadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan (99 %) munuaisten kautta. Kokonaispuhdistuma laskimoon tapahtuneen annon jälkeen on 1530 +/- 177 ml/min.

### *Erityisryhmät*

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tapentadolin annosta aiheutui suurempi altistus ja tapentadolipitoisuus seerumissa, kun potilaalla oli maksan vajaatoimintaa verrattuna tutkimuspotilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tapentadolin farmakokineettisten muuttujien suhde oli lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna maksan toiminnan osalta 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 glukuronidaation kautta, ja vain pieni osa metaboloituu hapetusreittien välityksellä.

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

### ***Pediatriset potilaat***

#### *Imeytyminen*

Pediatrisilla potilailla havaittu aika suurimman tapentadolipitoisuuden saavuttamiseen seerumissa oli vastaava kuin aikuisilla ilman iästä johtuvia muutoksia.

#### *Ruoan vaikutus*

Ruoan vaikutusta selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty lapsilla ja nuorilla. Lapsilla ja nuorilla tehdyssä faasin III tutkimuksessa tapentadolioraaliliuosta annettiin aterioista riippumatta.

Lapsilla ja nuorilla tehdystä faasin III tutkimuksesta saatujen tehoa koskevien tulosten perusteella ruoan vaikutuksella ei näytä olevan kliinistä merkitystä. PALEXIA-oraaliliuos voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

#### *Jakautuminen*

Seuraavassa taulukossa esitetyt suun kautta annetun tapentadolin jakautumistilavuudet eri ikäryhmissä perustuvat populaatiofarmokokineettiseen mallinnukseen:

Ikäryhmä	Näennäinen jakautumistilavuus suun kautta annon jälkeen (l) Keskiarvo +/- keskihajonta
12 – < 18-vuotiaat	923 +/- 36
6 – < 12-vuotiaat	534 +/- 25
2 – < 6-vuotiaat	276 +/- 17

Parametrit perustuvat uuteen yhdistettyyn malliin.

#### *Metabolia*

Tapentadolin metabolia on tehokas 5 kuukauden ikäisellä, tai sitä vanhemmalla ihmisellä.

#### *Eliminaatio*

Seuraavassa taulukossa esitetyt suun kautta annetun tapentadolin puhdistumat eri ikäryhmissä perustuvat populaatiofarmokokineettiseen mallinnukseen.

Ikäryhmä	Suun kautta otetun tapentadolin näennäinen puhdistuma (l/h) Keskiarvo +/- keskihajonta
12 – < 18-vuotiaat	212 +/- 7
6 – < 12-vuotiaat	149 +/- 7
2 – < 6-vuotiaat	80 +/- 5

Parametrit perustuvat uuteen yhdistettyyn malliin.

#### *Erityispopulasryhmät*

##### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

PALEXIA-oraaliliuosta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

#### *Farmakokineettiset yhteisvaikutukset*

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty lapsilla ja nuorilla.

### **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. Tapentadoli ei osoittanut teratogeenisiä vaikutuksia rotilla ja kaniineilla laskimoon ja ihon alle tapahtuneen altistuksen yhteydessä. Kehityksen viivästymistä ja sikiötoksisuutta havaittiin kuitenkin emolle annettujen liioitellun suurten annosten yhteydessä ( $\mu$ -opioidireseptoreihin liittyviä keskushermostovaikutuksia terapeuttisia annoksia suuremmilla annoksilla). Rotilla havaittiin alentunutta sikiön eloonjäämistä laskimoon annostelun jälkeen. Rotilla tapentadoli aiheutti F<sub>1</sub>-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.

Nuorille rotille annettiin tapentadolia kuudennesta syntymän jälkeisestä päivästä 90. päivään saakka, mikä vastaa ihmisellä varhaislapsuuden, lapsuuden ja nuoruuden kattavaa ajanjaksoa. Kuolleisuus oli kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana numeerisesti suurempi käytettäessä vähintään 25 mg/kg/vrk annoksia, ja plasman tapentadoli-altistus pienimmällä tasolla, jolla ilmeni haittavaikutuksia, oli verrannollinen lasten ennustettuun plasma-altistukseen. Yli 10 päivän ikäiset poikaset sietivät tapentadolia hyvin. Poikasilla ei havaittu kliinisiä hoitoon liittyviä oireita eikä vaikutuksia kehon painoon, syömiseen, vieroitusta edeltävään tai lisääntymiskehitykseen, pitkien luiden kehittymiseen, motoriseen aktiivisuuteen, käyttäytymiseen tai oppimiseen ja muistiin. Elinten painoissa sekä makroskooppisissa ja mikroskooppisissa tutkimuksissa ei havaittu hoitoon liittyviä vaikutuksia. Tapentadolilla ei ollut vaikutusta hoidettujen eläinten sukupuoliseen kehittymiseen, paritteluun tai tiineyteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

[PALEXIA 4 mg/ml]

Natriumbentsoaatti (E 211)

Sitruunahappomonohydraatti

Sukraloosi (E 955)

Vadelma-aromi, sisältää propyleeniglykolia (E 1520)

Puhdistettu vesi

[PALEXIA 20 mg/ml]

Sitruunahappomonohydraatti

Sukraloosi (E 955)

Vadelma-aromi, sisältää propyleeniglykolia (E 1520)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Puhdistettu vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

Liusta saa käyttää enintään kuuden viikon ajan pullon ensimmäisen avaamiskerran jälkeen.

## **6.4 Säilytys**

Avaamaton pullo: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ensimmäisen avaamiskerran jälkeen: Säilytä pystyasennossa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Polyeteenipullo (HDPE), jossa alumiinifoliopäällysteinen sinetti ja polyeteenistä (HDPE) / polypropeenista (PP) valmistettu turvasuljin.

Jokaisen oraaliliuospullon mukana tulee mittapipetti ja siihen kiinnitetty adapteri.

[PALEXIA 4 mg]

2,5 ml:n mittapipetin asteikko on jaettu 0,05 ml:n väleihin.

[PALEXIA 20 mg]

5 ml:n mittapipetin asteikko on jaettu 0,1 ml:n väleihin. Oikeanpuoleiselle asteikolle on lisäksi merkitty aikuisten kerta-annokset.

[PALEXIA 4 mg/ml]

100 ml:n pullo

[PALEXIA 20 mg/ml]

100 ml:n pullo ja 200 ml:n pullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Muut käsittelyohjeet, ks. kohta 4.2.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**



Grüenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6  
52078 Aachen  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 30044

MTnr: 30045

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.07.2018