

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yantil 4 mg/ml oraaliliuos  
Yantil 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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos  
Kirkas, väritön liuos.  
pH 3,5–4,5

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Yantil on tarkoitettu voimakasta kipulääkitystä vaativan keskivaikean tai vaikean akuutin 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.

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

Heti kun vakaa annostus on saavutettu ja hoidon odotetaan kestävän pidempään, potilaan hoidon vaihtamista Yantil Depot -depottabletteihin on harkittava.

Kuten aina oireenmukaisessa hoidossa, tapentadolihoidon jatkamista on arvioitava säännöllisesti.

Laskentataulukko Yantil **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 Yantil **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 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-oraaliliuosta ei ole tutkittu kontrolloiduissa tehoa selvittävässä tutkimuksissa 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).

Yantil-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 siedettävyyttä, mikä saavutetaan joko lyhentämällä tai pidentämällä antoväliä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Yantil-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*

Yantil-oraaliliuoksen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Yantil-oraaliliuosta ei siksi suositella tämän potilasryhmän hoitoon.

#### **Antotapa**

Yantil-oraaliliuos voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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

Yantil-oraaliliuosta voidaan antaa enteraaliletkujen, kuten nenä-mahaletkun tai PEG-letkun (perkutaaninen endoskooppinen gastrostomia), kautta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yantil-oraaliliuoksen käyttö on vasta-aiheista

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

Yantil-oraaliliuos voi aiheuttaa riippuvuutta ja niihin voi liittyä väärinkäyttöä. Tämä on otettava huomioon määrättäessä tai toimitettaessa Yantil-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*

Yantil-oraaliliuos saattaa aiheuttaa suurina annoksina käytettynä tai  $\mu$ -opioidireseptoriagonisteille herkille potilaille annettuna annosriippuvaista hengityslamaa. Yantil-oraaliliuosta on siksi annettava varoen potilaille, joiden hengitystoiminnot ovat heikentyneet. Muita sellaisia kipulääkevaihtoehtoja on harkittava, joilla ei ole  $\mu$ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, ja Yantil-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*

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

#### *Kouristuskohtaukset*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Yantil-oraaliliuosta ei ole tutkittu kontrolloiduissa tehoa selvittävässä tutkimuksissa 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-oraaliliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2), erityisesti hoidon alussa.

Yantil-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. Yantil-oraaliliuoksen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on sappitesairaus, akuutti haimatulehdus mukaan lukien.

#### *Samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin estäjillä (MAO-estäjillä)*

Yantil-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).

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

Yantil-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-oraaliliuoksen kanssa. Keskushermostoa lamaavat lääkeaineet (esim. bentsodiatsepiinit, psykoosilääkkeet, H1-antihistamiinit, opioidit, alkoholi) saattavat voimistaa tapentadolin sedatiivista vaikutusta ja heikentää vireystilaa. Jos yhdistelmähoitoa Yantil-oraaliliuoksen ja hengitystä tai keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa harkitaan, toisen tai kummankin lääkeaineen annoksen pienentäminen on harkittava.

Serotoniinisyndroomaa on raportoitu yksittäisiä tapauksia temporaalisessa yhteydessä tapentadolin terapeuttiseen käyttöön, kun sitä on käytetty yhdessä serotoninergisten 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 serotoninergisen lääkkeen käyttö lopetetaan. Oireita hoidetaan niiden luonteen ja vaikeusasteen mukaisesti.

Kliinistä tutkimusaineistoa Yantil-oraaliliuoksen samanaikaisesta käytöstä  $\mu$ -opioidiagonisti-antagonistien (esim. pentatsosiini, nalbufiini) tai osittaisten  $\mu$ -opioidiagonistien (esim. buprenorfiini) kanssa ei ole. Kuten puhtailla  $\mu$ -opioidiagonisteilla, Yantil-oraaliliuoksen  $\mu$ -opioidikomponentin aiheuttama analgeettinen teho voi teoriassa alentua tällaisissa tilanteissa. Tämän vuoksi pitää noudattaa varovaisuutta, kun Yantil-hoito 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 indusoivilla lääkkeillä (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 teratogeenisia 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-oraaliliuosta 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-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*

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-oraaliliuosta ei saa käyttää rintaruokinnan aikana.

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

Yantil-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**

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

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset havaittiin toisella välittömästi tapentadolia vapauttavalla valmistemuodolla (Yantil -kalvopäällysteisillä 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				Lääkeaine-yliherkkyys, angioedeema mukaan lukien
Aineenvaihdunta ja ravitus		Ruokahalun heikkeneminen		
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, sekavuustila, aistiharhat, unihäiriöt, poikkeavat unet	Masentuneisuus, desorientaatio, agitaatio, hermostuneisuus, levottomuus, euforinen mielentila	Poikkeava ajattelu
Hermosto	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky	Vapina	Huomiokyvyn häiriöt, muistin heikkeneminen, presynkopee, sedaatio, ataksia, dysartria, hypestesia, parestesiat, tahattomat lihassupistelut	Kouristukset, alentunut tajunnantaso, koordinaatio-kyvyn poikkeavuudet
Silmät			Näkökyvyn häiriöt	
Sydän			Kiihtynyt sydämen syketaajuus	Hidastunut sydämen syketaajuus
Verisuonisto		Punastelu	Alentunut verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengityslama, vähentynyt happisaturaatio, hengenahdistus	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, suun kuivuminen	Epämiellyttävät tuntemukset vatsassa	Suolen tyhjentymisen heikkeneminen
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, liikkahikoilu, ihottuma	Urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset	Painavuuden tunne	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsan virtsaamisen aloitusvaikeus, pollakisuria	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, väsymys, kehon lämpötilamuutosten tunne	Lääkkeen vieroitusoireyhtymä, turvotus, poikkeava olo, juopuneisuuden tunne, ärtyisyys, rentouden tunne	

Toisella välittömästi tapentadolia vapauttavalla valmistemuodolla (Yantil -kalvopäällysteisillä tableteilla) 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.

## 4.9 Yliannostus

### *Kokemukset ihmisellä*

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

### *Yliannostuksen 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 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.

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 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 oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin vertailuvalmisteena käytettyjen voimakkaiden opioidien.

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

### *Pediatriiset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Yantil -valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa keskivaikeassa tai vaikeassa akuutissa kivussa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden 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 Yantil-valmisteen suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Kerta-annoksena (paastotilassa) annetun Yantil-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.

### *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. Yantil-oraaliliuos voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään 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).

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 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 tutkimuksissa 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, asetyylilisäyylipohalla 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. Näissäkin 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.

Tapentadoli 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 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.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

[4 mg/ml]

Natriumbentsoaatti (E 211)

Sitruunahappomonohydraatti

Sukraloosi (E 955)

Vadelma-aromi (sisältää propyleeniglykolia)

Puhdistettu vesi

[20 mg/ml]

Sitruunahappomonohydraatti

Sukraloosi (E 955)

Vadelma-aromi (sisältää propyleeniglykolia)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

Liuosta 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 mittaruisku ja adapteri. Ruisku on varustettu mitta-asteikolla (0,25 millilitran välein), jolla saadaan mitattua pienin tilavuus 0,25 ml ja suurin tilavuus 5 ml.

[4 mg]

100 ml:n pullo

[20 mg]

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.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6  
52078 Aachen  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 30046

MTnr: 30047

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.10.2012