

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PALEXIA 50 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
PALEXIA 75 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
PALEXIA 100 mg, kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 50 mg tapentadolia  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 75 mg tapentadolia  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää tapentadolihydrokloridia, joka vastaa 100 mg tapentadolia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

PALEXIA 50 mg sisältää 24,74 mg laktoosia.  
PALEXIA 75 mg sisältää 37,11 mg laktoosia.  
PALEXIA 100 mg sisältää 49,48 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

50 mg: Valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7 mm ja jonka toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H6”.

75 mg: Vaaleankeltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm ja jonka toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H7”.

100 mg: Hennon vaaleanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 9 mm ja jonka toisella puolella merkintänä Grünenthalin logo ja vastakkaisella puolella ”H8”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

PALEXIA on tarkoitettu voimakasta kipulääkitystä vaativan keskivaikean tai vaikean akuutin kivun, jota voidaan hoitaa riittävästi ainoastaan opioideilla, hoitoon aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

Potilaan hoito aloitetaan 50 mg:n tapentadolikerta-annoksina kalvopäällysteisinä tabletteina 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.

#### *Hoidon kesto*

Kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu akuuttien kiputilojen hoitoon. Jos hoidon odotetaan kestävä pidempään tai jos pitkäkestoinen hoito tulee tarpeelliseksi ja kipu on lievittynyt tehokkaasti PALEXIA-tabletteilla eikä haittaavia haittavaikutuksia ole ilmaantunut, potilaan siirtämistä PALEXIA-depottablettihoitoon on harkittava.

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.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

PALEXIA-tabletteja 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-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 tapentadoliannoksilla kalvopäällysteisinä tabletteina. Tabletteja ei saa ottaa useammin kuin kerran 8 tunnissa. Hoidon alussa yli 150 mg:n päivittäistä annosta tapentadolia kalvopäällysteisinä tabletteina ei suositella. Jatkohoidossa on huomioitava analgesian säilyminen sekä riittävä siedettävyyttä, mikä saavutetaan joko lyhentämällä tai pidentämällä antoväliä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

PALEXIA-tabletteja 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*

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

#### Antotapa

PALEXIA-tabletit on otettava riittävän nestemäärän kanssa. PALEXIA-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

PALEXIA-tablettien 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-tabletit voivat aiheuttaa riippuvuutta ja niihin voi liittyä väärinkäyttöä. Tämä on otettava huomioon määrättäessä tai toimitettaessa PALEXIA-tabletteja 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.

##### *Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttama riski*

PALEXIA-tablettien ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman ja kuoleman. Näiden riskien takia mainittuja rauhoittavia lääkkeitä pitää määrätä vain potilaille, joille muut vaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos päätetään määrätä PALEXIA samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt.

Potilaita pitää seurata tarkoin hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. Tämän vuoksi suositellaan painokkaasti, että potilaalle ja hänen huoltajilleen kerrotaan näiden oireiden huomioimisen tärkeys (ks. kohta 4.5).

##### *Hengityslama*

PALEXIA-tabletit saattavat aiheuttaa suurina annoksina käytettynä tai  $\mu$ -opioidireseptoriagonisteille herkille potilaille annettuna annosriippuvaista hengityslamaa. PALEXIA-tabletteja on siksi annettava varoen potilaille, joiden hengitystoiminnot ovat heikentyneet. Muita sellaisia kipulääkevaihtoehtoja on harkittava, joilla ei ole  $\mu$ -opioidireseptoriagonistisia vaikutuksia, ja PALEXIA-tabletteja 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-tabletteja ei saa käyttää potilailla, jotka saattavat olla erityisen alttiita hiilidioksidiretention 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. PALEXIA-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on pään vamma ja aivokasvain.

##### *Kouristuskohtaukset*

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

lisätä epileptisten kouristuskohtausten vaaraa potilailla, jotka käyttävät muita kouristuskohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

#### *Uneen liittyvät hengityshäiriöt*

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

#### *Agonisti-antagonistiopioidit*

PALEXIA-tablettien käytössä yhdessä  $\mu$ -opioidiantagonisti-agonistien (kuten pentatsosiinin, nalbufiinin) tai osittaisten  $\mu$ -opioidiagonistien (kuten buprenorfiinin) kanssa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilas saa buprenorfiinihoitoa opioidiriippuvuuden hoitoon, vaihtoehtoisia hoitomuotoja (esim. buprenorfiinihoidon keskeyttämistä tilapäisesti) on harkittava, jos puhtaiden  $\mu$ -opioidireseptoriagonistien (kuten tapentadolin) käyttö on tarpeen akuutin kiputilan yhteydessä. Yhdistelmäkäytössä buprenorfiinin kanssa voidaan tarvita tavanomaista suurempia annoksia puhtaita  $\mu$ -opioidireseptoriagonisteja. Haittavaikutuksia, kuten hengityslamaa, on tällöin seurattava tarkoin.

PALEXIA- kalvopäällysteiset tabletit 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**

#### *Rauhoittavat lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden sukuiset aineet*

PALEXIA-tablettien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (muut opioidit, yskänlääkkeet tai korvaushoito, barbituraatit, psykoosilääkkeet, H1-antihistamiinit, alkoholi) lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska niillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Sen vuoksi, jos harkitaan PALEXIA-tablettien samanaikaista käyttöä hengitystä tai keskushermostoa lamaavan aineen kanssa, toisen tai molempien aineiden annoksen pienentämistä pitää harkita ja hoidon kesto pitää rajoittaa (ks. kohta 4.4).

#### *Agonisti-antagonistiopioidit*

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

PALEXIA voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), trisykliset masennuslääkkeet ja psykoosilääkkeet.

Serotoniinisyndroomaa on raportoitu ajallisessa yhteydessä PALEXIA-tablettien terapeuttiseen käyttöön, kun sitä on käytetty yhdessä serotoninergisten lääkeaineiden kanssa, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) ja trisykliset masennuslääkkeet. Serotoniinisyndrooma on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani klonus (nykimäkouristus)
- indusoitu klonus tai silmän klonus, johon liittyy kiihtyneisyys ja runsas hikoilu
- vapina ja heijastevilkkaus
- suurentunut lihasjänteys, johon liittyy ruumiinlämpö  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  sekä indusoitu silmän klonus.

Oireet paranevat yleensä nopeasti, kun serotoninergisen 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. ketokonatsolin, flukonatsolin, meklofenaamihapon) samanaikainen annostelu voi lisätä systeemistä altistusta tapentadolille (ks. kohta 5.2).

Tapentadolia saavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos samanaikainen lääkitys entsyymejä voimakkaasti indusioivilla 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.

## **4.6 Hedelmällisyys, 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 ( $\mu$ -opioidireseptoreihin liittyviä keskushermostovaikutuksia terapeuttisia annoksia suuremmilla annoksilla). Vaikutukset postnataalikehitykseen havaittiin jo raskauden aikana tasolla, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL) (ks. kohta 5.3).

PALEXIA-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. PALEXIA-tabletteja 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 imetettävälle lapselle ei siksi voida sulkea pois. PALEXIA-tabletteja ei saa käyttää rintaruokinnan aikana.

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

PALEXIA-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**

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

Seuraavassa taulukossa luetellut haittavaikutukset havaittiin PALEXIA-tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.. 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				Tuntematon
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Lääkeaine-yliherkkyys*	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Ruokahalun heikkeneminen			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Ahdistuneisuus, sekavuustila, aistiharhat, unihäiriöt, poikkeavat unet	Masentuneisuus, desorientaatio, agitaatio, hermostuneisuus, levottomuus, euforinen mielentila	Poikkeava ajattelu	Delirium**
<b>Hermosto</b>	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky	Vapina	Huomiokyvyn häiriöt, muistin heikkeneminen, presynkopee, sedaatio, ataksia, dysartria, hypestesia, parestesiat, 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, liihakiloilu, ihottuma	Urtikaria		
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihaskouristukset	Painavuuden tunne		
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>			Virtsaamisen aloitusvaikeus, pollakisuria		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Voimattomuus, väsymys, kehon lämpötilamuutosten tunne	Lääkkeen vieroitusoireyhtymä, turvotus, poikkeava olo, juopuneisuuden tunne, ärtyisyys, rentouden tunne		
* Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvinaisia tapauksia angioödeemaa, anafylaksiaa ja anafylaktista shokkia. **Markkinoille tulon jälkeen on todettu deliriumtapauksia potilailla, joilla oli muita riskitekijöitä, kuten syöpä ja korkea ikä.					

PALEXIA-tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa enintään 90 päivän ajan valmisteele 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 lisääntyttä itsemurha-alttiutta masennuksesta kärsivillä potilailla etenkin hoidon alussa. Tällaisesta riskin lisääntymisestä ei ole näyttöä tapentadolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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*

Tapentadolilyiannoksesta ihmisellä on hyvin vähän kokemusta. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että tapentadolimyrkytyksen 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 tapentadolilyiannostusta epäillään, avoimien hengitysteiden varmistaminen ja avusteisen tai kontrolloidun ventilaation aloittaminen on huomioitava ensisijaisesti.

Puhtaat opioidireseptoriantagonistit, kuten naloksoni, ovat spesifisiä vastalääkkeitä opioidilyiannostuksesta aiheutuvan hengityslaman hoitoon. Yliannostuksesta aiheutuva hengityslama saattaa kestää pidempään kuin opioidireseptoriantagonistin vaikutus. Opioidireseptoriantagonistin anto ei korvaa hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron jatkuvaa seurantaa opioidilyiannostuksen 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  $\mu$ -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-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*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset PALEXIA -valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa keskivaikeassa tai vaikeassa akuutissa kivussa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### *Imeytyminen*



Tapentadoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti PALEXIA-tablettien suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Kerta-annoksena (paastotilassa) annetun PALEXIA-tabletin keskimääräinen absoluuttinen hyötöosuus 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 puoliintumisaajan 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 ruoan vaikutuksella ei näyttäisi olevan kliinistä merkitystä. PALEXIA-tabletit 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 on vähäistä, noin 20 %.

#### *Metabolia*

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).

Uridiini-difosfaattiglukuronyylitransferaasi (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 on laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 1530 +/- 177 ml/min. Terminaalinen puoliintumisaika suun kautta tapahtuneen annon jälkeen on keskimäärin 4 tuntia.

#### *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 normaalien 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, 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. Näissä 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 teratogeenisiä vaikutuksia rotilla ja kaniineilla laskimoon ja ihon alle tapahtuneen altistuksen yhteydessä, mutta kehityksen viivästymistä ja sikiötoksisuutta havaittiin emolle annettujen liioitellun suurten annosten yhteydessä ( $\mu$ -opioidi reseptoreihin 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. Neurobehavioraalisiiin 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:

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni K30

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki

75 mg:

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni K30

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

100 mg:

Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni K30

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki

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.

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

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus

Pakkauksessa 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispakattu PVC/PVDC-alumiinikerta-annosläpipainopakkaus

Pakkauksessa 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 kalvopäällysteistä tablettia.

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 27580

MTnr 27581

MTnr 27582

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

22.9.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.03.2020