

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palexia 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 58,24 mg tapentadolhydroklorid motsvarande 50 mg tapentadol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Palexia 50 mg innehåller 24,7 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Vita, runda, filmdragerade tabletter 7 mm i diameter märkta med Grünenthal logotyp på den ena sidan och "H6" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Palexia är indicerat för lindring av måttlig till svår akut smärta hos vuxna där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Palexia påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingens längd och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av dosering vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Palexia kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymptom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4). Doseringsregimen skall anpassas individuellt med hänsyn till smärtintensiteten, tidigare behandling och möjligheten att övervaka patienten.

Patienten bör starta behandlingen med en enkel dos av 50 mg tapentadol som filmdragerad tablett var 4:e till 6:e timme. Högre startdoser kan vara nödvändiga beroende på smärtintensitet och patientens tidigare smärtlindringsbehov. Under den första doseringsdagen kan ytterligare en dos tas så snart som en timme efter den första dosen om smärtlindring inte uppnås. Under nära överinseende av den förskrivande läkaren skall dosen sedan titreras individuellt till en nivå som ger tillräcklig analgetisk effekt och minimerar biverkningarna.

Totala dygnsdoser över 700 mg tapentadol under den första behandlingsdagen och underhållsdoser över 600 mg tapentadol har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Behandlingstid

De filmdragerade tabletterna är avsedda för akuta smärtsituationer. Om långtidsterapi förväntas, eller blir nödvändig och effektiv smärtlindring utan oacceptabla biverkningar uppnås med Palexia, skall möjligheten att sätta över patienten på Palexia Depot depottabletter övervägas. Liksom för all symtomatisk behandling skall fortsatt användning av tapentadol utvärderas löpande.

Palexia ska inte användas längre än nödvändigt.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion krävs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Palexia har inte studerats i kontrollerade effektstudier hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Palexia bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Behandlingen av dessa patienter bör inledas med lägsta tillgängliga styrka, dvs. 50 mg tapentadol som filmdragerad tablett, och bör inte administreras oftare än var 8:e timme. Vid behandlingsstart rekommenderas inte en högre dygnsdos än 150 mg tapentadol filmdragerade tabletter. Ytterligare behandling bör återspegla upprätthållande av analgesi med acceptabel tolerabilitet, antingen genom att förkorta eller förlänga doseringsintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Palexia har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte till denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter (65 år eller äldre)

I allmänhet krävs ingen dosjustering hos äldre patienter. Då äldre patienter kan ha nedsatt njur- och leverfunktion bör försiktighet vidtas enligt rekommendationer för dosval (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Palexia är för oralt bruk.

Tabletten skall tas med tillräcklig mängd vätska. Palexia kan tas oberoende av måltider.

4.3 Kontraindikationer

Palexia är kontraindicerat:

- hos patienter med överkänslighet mot tapentadol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- i de fall där aktiva substanser med agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn är kontraindicerat dvs. patienter med påtaglig andningsdepression (i oövervakade situationer eller vid avsaknad av återupplivningsutrustning), och patienter med akut eller svår bronkialastma eller hyperkapni
- hos patienter som har eller som man misstänker har paralytiskt tarmvred
- hos patienter med akut förgiftning av alkohol, sömnmedel, centralverkande analgetika eller psykotropa aktiva substanser (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Palexia. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar). Innan behandling med Palexia påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om risker för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare. Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Palexia och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sederig, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Palexia samtidigt med sedativa läkemedel, ska dosreduktion av det ena eller båda läkemedlen övervägas och den samtidiga behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sederig. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Andningsdepression

Vid höga doser eller hos patienter känsliga för agonistisk aktivitet hos μ -opioidreceptorn kan Palexia orsaka dosrelaterad andningsdepression. Därför bör Palexia administreras med försiktighet hos patienter med nedsatt andningsfunktion. Alternativa analgetika som saknar agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn bör övervägas och Palexia bör sättas in endast under noggrann medicinsk övervakning vid lägsta möjliga dos hos sådana patienter. Om andningsdepression uppträder skall den behandlas liksom andningsdepression inducerad av andra agonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (se avsnitt 4.9).

Huvudskador och ökat intrakraniellt tryck

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

Krampanfall

Palexia har inte undersökts systematiskt hos patienter med besvär av krampanfall och sådana patienter var exkluderade i kliniska studier. Liksom för andra analgetika med agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn rekommenderas inte Palexia till patienter med benägenhet för krampanfall eller något tillstånd som kan försätta patienten i en risk för krampanfall.

Dessutom kan tapentadol öka risken för kramper hos patienter som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Palexia har inte studerats i kontrollerade studier hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Palexia bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2), särskilt i början av behandlingen.

Palexia har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning vid pankreatit/gallvägsbesvär

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

Sömnrelaterade andningsstörningar

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

Blandade opioidagonister/antagonister

Försiktighet bör iaktas vid kombination av Palexia med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. pentazocine, nalbufin) eller partiella agonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin). Hos patienter som får buprenorfin för behandling av opioidberoende bör alternativa behandlingsmetoder (som t.ex. tillfälligt utsättande av buprenorfin) övervägas, om administrering av rena μ -agonister (som tapentadol) blir nödvändiga i akuta smärtsituationer. Vid kombinerad användning med buprenorfin har krav på högre doser av rena μ -receptoragonister rapporterats och noggrann övervakning av biverkningar som andningsdepression krävs under sådana omständigheter.

Palexia filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Palexia filmdragerade tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Centralt verkande läkemedel/CNS-depressiva medel, inklusive alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel

Samtidig användning av Palexia och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller andra andnings- eller CNS-depressiva läkemedel (andra opioider, hostdämpande medel eller substitutionsbehandlingar, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. När kombinationsbehandling med Palexia och ett andnings- eller CNS-depressivt läkemedel övervägs, ska därför dosreduktion av det ena eller båda läkemedlen övervägas och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av

opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Blandade opioidagonister/antagonister

Försiktighet bör iakttas vid kombination av Palexia med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. pentazocine, nalbufin) eller partiella agonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin) (se också avsnitt 4.4).

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

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

- Spontan klonus.
- Inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores.
- Tremor och hyperreflexi.
- Hypertoni och kroppstemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ och inducerbar okulär klonus.

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

Den främsta eliminationsvägen för tapentadol är konjugering med glukuronsyra medierad via uridindifosfattransferas (UGT), huvudsakligen UGT1A6-, UGT1A9- och UGT2B7-isoformer. Därför kan kombinationsbehandling med starka hämmare av dessa isoenzym (t.ex. ketokonazol, flukonazol, meklofenaminsyra) leda till ökad systemisk exponering av tapentadol (se avsnitt 5.2).

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

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

Samtidig administrering av Palexia med antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande läkemedel, läkemedel mot Parkinsons sjukdom) kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns mycket begränsade data från användning hos gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat på teratogena effekter. Fördröjd utveckling och embryotoxicitet har emellertid observerats för doser resulterande i överdrivna farmakologiska effekter (μ -opioidrelaterade CNS-effekter relaterade till dosering över det terapeutiska intervallet). Effekter på den postnatale utvecklingen var redan observerade vid maternell NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (se avsnitt 5.3). Palexia skall endast användas vid

graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Vid långvarig opioidanvändning av modern under graviditet exponeras även fostret, vilket kan leda till neonatalt utsättningssyndrom (NOWS) hos det nyfödda barnet. Neonatalt utsättningssyndrom kan vara livshotande om det inte upptäcks och behandlas. En antidot ska finnas lätt tillgänglig för spädbarnet.

Födslovärkar och förlossning

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

Amning

Det finns ingen information om utsöndring av tapentadol i human bröstmjolk. En studie på råttungar som diade honor som fick tapentadol visade att tapentadol utsöndrades i mjölk (se avsnitt 5.3). Därför kan en risk för det ammande barnet inte uteslutas. Palexia skall inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga humandata tillgängliga avseende effekten av Palexia på fertilitet. I en studie på fertilitet och tidig embryonal utveckling observerades inga effekter på reproduktionsparametrar hos han- eller honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Palexia kan ha påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av att det kan påverka centrala nervsystemets funktioner negativt (se avsnitt 4.8). Detta kan förväntas speciellt i början av behandlingen, när dosförändring sker liksom tillsammans med intag av alkohol eller lugnande läkemedel (se avsnitt 4.4). Patienter skall upplysas om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som upplevdes hos patienter i de placebokontrollerade studierna med Palexia var vanligtvis av lätt och måttlig allvarlighetsgrad. De mest frekventa biverkningarna var i magtarmkanalen och i det centrala nervsystemet (illamående, kräkningar, sömnighet, yrsel och huvudvärk).

Tabellen nedan listar biverkningar som identifierats i kliniska studier med Palexia och efter marknadsföring. De är listade enligt klass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
Immunsystemet				Överkänslighet mot läkemedel*	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit			

Psykiatriska tillstånd		Oro, förvirring, hallucinationer, sömnrubbnin gar, onormala drömmar	Nedstämdhet, orienteringssvår igheter, agitation, nervositet, rastlöshet, eufori, läkemedelsbero ende	Onormala tankar	Delirium**
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, sömnighet, huvudvärk	Skakningar	Störd uppmärksamhet , minnesförsämri ng, presynkope, sedation, ataxi, dysartri, hypoestesi, parestesier, ofrivilliga muskelkontrakt ioner	Kramper, nedsatt medvetande-grad, onormal koordination	
Ögon			Synstörningar		
Hjärtat			Ökad puls, palpitationer	Minskad puls	
Blodkärl		Rodnader	Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andningsdepre ssion, minskad syremättnad, andnöd		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet	Obehagskänsla i buken	Försämrade tömning av magsäcken	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hyperhidros, utslag	Urtikaria		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer	Tunghetskänsla		
Njurar och urinvägar			Blåstömningsfö rdröjning, pollakisuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, trötthet, känsla av förändrad kroppstemper atur	Utsättningssym tom av läkemedel, ödem, onormal känsla, känsla av berusning, irritabilitet, känsla av avspändhet		

* Sällsynta fall av angioödem, anafylaxi och anafylaktisk chock har rapporterats efter marknadsföring.
**Fall av delirium efter godkännande för försäljning har observerats hos patienter med ytterligare riskfaktorer som cancer och hög ålder.

Kliniska studier utförda med Palexia med patienter exponerade upp till 90 dagar visade på få utsättningssymtom vid abrupt avbrytande och de var vanligtvis klassificerade som lätta när de uppträdde. Trots detta skall läkare övervaka utsättningssymtom (se avsnitt 4.2) och behandla patienterna därefter om de uppträder.

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

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Palexia kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hantering

Hantering av överdosering skall fokusera på att behandla symtom av agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn. När överdosering av tapentadol misstänks bör primärt fokus vara att återetablera fria luftvägar och upprätthålla assisterad eller kontrollerad andning.

Rena opioidreceptorantagonister som naloxon är specifika antidoter vid andningsdepression orsakad av överdosering med opioider. Andningsdepression efter överdosering kan kvarstå efter det att opioidreceptorantagonisten slutat verka. Administrering av en opioidreceptorantagonist är inte ett substitut för fortlöpande övervakning av luftvägar, andning och cirkulation efter en överdosering med opioider. Om effekten av en opioidreceptorantagonist är suboptimal eller bara av sin natur tillfällig, skall ytterligare en dos av en antagonist (t.ex. naloxon) administreras enligt instruktioner från tillverkaren av produkten.

Dekontaminering av magtarmkanalen kan övervägas för att eliminera icke absorberad aktiv substans. Dekontaminering av magtarmkanalen med aktivt kol eller ventrikelsköljning kan

överbägas inom 2 timmar efter intag. Innan försök till dekontaminering av magtarmkanalen skall åtgärder vidtas för att hålla luftvägarna fria.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; opioider; övriga opioider, ATC-kod N02AX06

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

Tapentadol uppvisade effekt i prekliniska modeller av nociceptiv, neuropatisk, visceral och inflammatorisk smärta. Effekt har bekräftats i kliniska studier med tapentadol filmdragerade tabletter täckande nociceptiva smärttillstånd inklusive postoperativ ortopedisk - och buksmärta liksom kronisk smärta på grund av osteoartrit i höft eller knä. Den smärtlindrande effekten av tapentadol i studier på nociceptiv smärta liknade den som observerades för en potent opioid som användes som jämförelseläkemedel.

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Palexia för alla grupper av den pediatrika populationen för måttlig till svår smärta (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tapentadol absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering av Palexia. Medelvärde av absolut biotillgänglighet efter enkeldosadministrering (fastande) är cirka 32 % på grund av omfattande första passage metabolism. Maximala serumkoncentrationer av tapentadol observeras vanligtvis cirka 1,25 timmar efter administrering av filmdragerade tabletter. Dosproportionell ökning av $C_{\max}$ och AUC värdena för tapentadol har observerats efter administrering av filmdragerade tabletter över det orala terapeutiska dosintervallet. En studie med multipeldosering (var 6:e timme) med doser från 75 till 175 mg tapentadol administrerat som filmdragerade tabletter visade ett ackumuleringsförhållande mellan 1,4 och 1,7 för den aktiva modersubstansen och mellan 1,7 och 2,0 för huvudmetaboliten tapentadol-O-glukuronid, vilket primärt bestäms av doseringsintervallet och den apparenta halveringstiden för tapentadol och dess metabolit. Steady state serumkoncentrationer av tapentadol nås på den andra dagen av behandlingsregimen.

Effekt av födoIntag

AUC och $C_{\max}$ ökade med 25 % respektive 16 % när filmdragerade tabletter administrerades efter en fettrik, kaloririk frukost. Tid till maximal plasmakoncentration förlängdes med 1,5 h under dessa förhållanden. Baserat på effektdata erhållna vid tidiga mätpunkter under fas II/III-studier verkar inte födoIntag vara av klinisk relevans. Palexia kan ges med eller utan föda.

Distribution

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

Metabolism

Metabolismen av tapentadol hos människa är omfattande. Cirka 97 % av moderssubstansen metaboliseras. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för tapentadol är konjugering med glukuronsyra för produktion av glukuronider. Efter oral administrering är cirka 70 % av dosen utsöndrad via urinen i konjugerad form (55 % glukuronid och 15 % tapentadolsulfat). Uridinglukuronyldifosfattransferas (UGT) är det primära enzymet som är involverat i glukuronideringen (huvudsakligen UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7 isoformer). Totalt 3 % av den aktiva substansen utsöndras oförändrad i urinen. Tapentadol metaboliseras ytterligare till N-desmetyltapentadol (13 %) av CYP2C9 och CYP2C19 och till hydroxitapentadol (2 %) av CYP2D6, vilka metaboliseras vidare genom konjugering. Därför är aktiv substans som metaboliseras via cytokrom P450-systemet av mindre betydelse än glukuronidering. Ingen av metaboliterna bidrar till den analgetiska aktiviteten.

Eliminering

Tapentadol och dess metaboliter utsöndras nästan uteslutande (99 %) via njurarna. Total clearance efter intravenös administrering är 1530 +/- 177 ml/min. Terminal halveringstid efter oral administrering är i genomsnitt 4 timmar.

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Farmakokinetiska interaktioner

Tapentadol metaboliseras huvudsakligen via glukuronidering och endast mindre mängder metaboliseras via oxidativa vägar.

Eftersom glukuronidering är ett högt kapacitets-/lågt affinitetssystem, vilket inte är lätt att mätta ens vid sjukdom, och eftersom terapeutiska koncentrationer av aktiva substanser generellt sett är långt under de koncentrationer som behövs för möjlig inhibering av glukuronidering, är kliniskt relevanta interaktioner orsakade av glukuronidering osannolika. I en uppsättning läkemedelsinteraktionsstudier med paracetamol, naproxen, acetylsalicylsyra och probenecid undersöktes en möjlig inverkan av dessa aktiva substanser på glukuronideringen av tapentadol. Studierna med de undersökta aktiva substanserna naproxen (500 mg två gånger dagligen i 2 dagar) och probenecid (500 mg två gånger dagligen i 2

dagar) visade att AUC för tapentadol ökade med 17 % respektive 57 %. På det hela taget observerades inga kliniskt relevanta effekter på serumkoncentrationen för tapentadol i dessa studier.

Dessutom genomfördes interaktionsstudier av tapentadol med metoklopramid och omeprazol för att undersöka en möjlig påverkan av dessa aktiva substanser på absorptionen hos tapentadol. Dessa studier visade inte heller på några kliniskt relevanta effekter på plasmakoncentrationerna hos tapentadol.

In vitro studier visade inte på någon potential för tapentadol att antingen hämma eller inducera cytokrom P450-enzym. Således är uppträdande av kliniskt relevanta interaktioner medierade av cytokrom P450-enzym osannolika.

Plasmaproteinbindningen hos tapentadol är låg (cirka 20 %). Därför är sannolikheten låg att farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner genom undanträngning från proteinbindningsstället skall uppstå.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Tapentadol hade ingen inverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor men *in utero*-överlevnad reducerades vid höga doser. Det är inte känt om detta var medierat via hanen eller honan. Tapentadol visade inga teratogena effekter hos råttor och kaniner efter intravenös och subkutan exponering. Fördröjd utveckling och fostertoxicitet observerades emellertid efter administrering av doser resulterande i överdriven farmakologi (μ -opioidrelaterade CNS-effekter relaterade till dosering över det terapeutiska intervallet). Efter intravenös dosering i råttor sågs reducerad *in utero*-överlevnad. I råttor orsakade tapentadol ökad mortalitet hos F₁-avkomman vilken var direkt exponerad för mjölk mellan dag 1 och 4 efter födseln redan vid doser som inte orsakade toxicitet hos hondjuret. Det fanns inga effekter på neurologiska parametrar avseende beteende.

Utsöndring i bröstmjölk undersöktes i råttungar som diade honor som givits tapentadol. Ungarna exponerades dosberoende för tapentadol och tapentadol-O-glukuronid. Tapentadol utsöndras sammanfattningsvis i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Povidon K30

Magnesiumstearat

Tablethölje:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Makrogol 3350

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC aluminiumblistor

Förpackningar med 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 filmdragerade tabletter.

PVC/PVdC aluminium, perforerade endosblistor

Förpackningar med 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42621

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-09-10/ 2015-08-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-03