

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palexia 4 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

4 mg/ml: 1 ml mikstur, oppløsning inneholder 4 mg tapentadol (som hydroklorid)

Hjelpestoffer med kjent effekt

Palexia 4 mg/ml mikstur, oppløsning inneholder propylenglykol, natriumbenzoat og natrium.

Se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning

pH 3,5 til 4,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Palexia er indisert for lindring av moderate til sterke, akutte smerter hos barn og ungdom fra 2 års alder og hos voksne som bare kan behandles adekvat med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av Palexia hos barn er begrenset til sykehusbruk, hvor egnet utstyr til åndedrettsstøtte er lett tilgjengelig.

Doseringen bør tilpasses individuelt etter graden av smertene som behandles, tidligere behandlingserfaring og muligheten til å følge opp pasienten.

Voksne:

Pasienter bør starte behandlingen med enkeltdoser på 50 mg tapentadol mikstur, oppløsning hver 4. til 6. time. Høyere startdoser kan være nødvendig avhengig av smerteintensitet og pasientens tidligere analgetikabehov.

Første doseringsdag kan det tas en tilleggsdose så tidlig som én time etter startdosen, dersom det ikke oppnås smertekontroll. Dosen bør deretter titreres individuelt til et nivå som gir adekvat analgesi og begrenser bivirkninger, under tett oppfølging hos forskrivende lege.

Totale døgndoser over 700 mg tapentadol første behandlingsdag og daglige vedlikeholdsdoser over 600 mg tapentadol er ikke undersøkt og er derfor ikke anbefalt.

Beregningstabell for Palexia **4 mg/ml** mikstur, oppløsning:

Forskrevet enkeltdose av tapentadol	Volum (ml) som skal gis
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

De anbefalte dosene er mulige med dette legemidlet. Et legemiddel med høyere styrke enn 4 mg/ml er imidlertid også tilgjengelig hvis inntak av et mindre volum er foretrukket.

Behandlingstid

Miksturen er beregnet på akutte smertetilstander. Dersom langtidsbehandling forventes eller blir nødvendig hos voksne, og Palexia har gitt effektiv smertelindring uten uakseptable bivirkninger, bør muligheten for at pasienten bytter til behandling med depotformulering, Palexia depot, vurderes. Som ved all symptomatisk behandling skal fortsatt bruk av tapentadol overveies fortløpende.

Seponering av behandling

Abstinenssymptomer kan oppstå etter brå seponering av behandling med tapentadol (se pkt. 4.8). Når en pasient ikke lenger trenger behandling med tapentadol, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Palexia er ikke undersøkt i kontrollerte effektstudier hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Palexia bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Behandling bør hos disse pasientene startes med 25 mg tapentadol mikstur, oppløsning og ikke gis oftere enn hver 8. time. Ved oppstart av behandling er en døgndose over 150 mg tapentadol ikke anbefalt. Videre behandling bør gjenspeile vedlikehold av analgesi med akseptabel tolerabilitet, som oppnås ved å redusere eller øke doseringsintervallet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Palexia er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre pasienter (personer over 65 år)

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter. Da det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyre- og leverfunksjon, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved dosevalg som anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Doseanbefaling for barn avhenger av alder og kroppsvekt:

Til barn og ungdom i alderen fra 2 år til under 18 år er den anbefalte enkeltdosen 1,25 mg/kg kroppsvekt hver 4. time.

Maksimaldose per døgn er 7,5 mg/kg kroppsvekt ($\cong$ 6 x enkeltdose).

Maksimaldosen til barn og ungdom med høy BMI (kroppsmasseindeks) må ikke overskride den beregnede maksimaldosen for en kroppsvekt på 97,5-persentilen for den aktuelle alderen.

Dosereduksjoner kan vurderes over tid når akutte smerter avtar.

Doseanbefaling for barn med kroppsvekt på 16 kg eller mindre
(Palexia 4 mg/ml mikstur, oppløsning):

2 år til under 18 år Kroppsvekt 16 kg eller mindre
1,25 mg/kg hver 4.time

Palexia 4 mg/ml mikstur, oppløsning (dosering med vedlagt 5 ml pipette)			
kg (kroppsvekt)	ml (dosevolum)	kg (kroppsvekt)	ml (dosevolum)
9,0 - 9,2	2,8	12,8 - 13,1	4,0
9,3 - 9,5	2,9	13,2 - 13,4	4,1
9,6 - 9,9	3,0	13,5 - 13,7	4,2
10,0 - 10,2	3,1	13,8 - 14,0	4,3
10,3 - 10,5	3,2	14,1 - 14,3	4,4
10,6 - 10,8	3,3	14,4 - 14,7	4,5
10,9 - 11,1	3,4	14,8 - 15,0	4,6
11,2 - 11,5	3,5	15,1 - 15,3	4,7
11,6 - 11,8	3,6	15,4 - 15,6	4,8
11,9 - 12,1	3,7	15,7 - 15,9	4,9
12,2 - 12,4	3,8	16	5,0
12,5 - 12,7	3,9		

For doser på 20 mg eller mer (pasienter med en kroppsvekt over 16 kg) anbefales andre formuleringer f.eks. Palexia 20 mg/ml.

Sikkerhet og effekt av Palexia hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2 men ingen doseringsanbefalinger kan gis for barn under 2 år.

Behandlingstid

Mikstur, oppløsning er beregnet på akutte smertetilstander. Som ved all symptomatisk behandling skal fortsatt bruk av tapentadol som overskrider 3 dager, overveies fortløpende.

Seponering av behandling

Abstinenssymptomer kan oppstå etter brå seponering av behandling med tapentadol (se pkt. 4.8). Når en pasient ikke lenger trenger behandling med tapentadol, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer.

Nedsatt nyrefunksjon

Palexia er ikke undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt nyrefunksjon, og derfor er bruk i denne populasjonen ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Palexia er ikke undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt leverfunksjon, og derfor er bruk i denne populasjonen ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Palexia er til oral bruk.

Palexia kan tas med eller uten mat.

Palexia kan tas ufortynnet eller fortynnet i vann eller annen alkoholfri drikke. Det er en doseringspipette med påsatt adapter i pakningen, som det anbefales å bruke for å ta ut det nøyaktige volumet som trenges fra flasken, tilsvarende forskrevet enkeltdose av tapentadol.

Palexia kan administreres via en nasogastrisk sonde laget av polyuretan, silikon eller polyvinylklorid (disse materialene ble testet og viste ingen interaksjoner eller nedbrytning av tapentadol).

4.3 Kontraindikasjoner

Palexia er kontraindisert

- hos pasienter med overfølsomhet overfor tapentadol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

- i situasjoner hvor virkestoffer med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer er kontraindisert, dvs. pasienter med signifikant respirasjonshemming (i fravær av oppfølging eller gjenopplivingsutstyr) og pasienter med akutt eller alvorlig bronkialastma eller hyperkapni
- hos pasienter med kjent eller mistenkt paralytisk ileus
- hos pasienter med akutt forgiftning med alkohol, hypnotika, sentralt virkende analgetika eller psykotrofe virkestoffer (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Toleranse- og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet, samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikle seg ved gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette inkluderer gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på OUD.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Palexia og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av disse sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Palexia blir forskrevet samtidig med sedativa, skal reduksjon av dosen for ett eller begge legemidler vurderes og varigheten av den samtidige behandlingen skal være så kort som mulig. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Respirasjonshemming

Ved høye doser og hos pasienter som er følsomme for opioide my-reseptoragonister, kan Palexia gi doserelatert respirasjonshemming. Palexia bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon. Alternativt bør andre analgetika enn opioide my-reseptoragonister vurderes. Hos slike pasienter skal Palexia kun brukes under tett medisinsk oppfølging og i laveste effektive dose. Dersom respirasjonshemming oppstår, bør det behandles som enhver respirasjonshemming induisert av opioide my-reseptoragonister (se pkt. 4.9).

Hodeskade og økt intrakranielt trykk

Palexia bør ikke brukes hos pasienter som kan være spesielt følsomme for intrakranielle effekter av karbondioksidretensjon, som de med holdepunkter for økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma. Analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer kan maskere det kliniske forløpet hos pasienter med hodeskader. Palexia skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskader eller hjernesvulster.

Kramper

Palexia er ikke systematisk undersøkt hos pasienter med krampelidelser, og slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier. Som andre analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer, er imidlertid Palexia ikke anbefalt hos pasienter med en anamnese med krampelidelser eller tilstander som kan utsette pasienten for kramperisiko. Tapentadol kan også øke risikoen for kramper hos pasienter som tar andre krampetersknedsettende medisiner (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Palexia er ikke undersøkt i kontrollerte effektstudier hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon viste henholdsvis 2 ganger og 4,5 ganger økning i systemisk eksponering, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Palexia bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2), spesielt ved behandlingsstart.

Palexia er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk ved pankreas-/galleveissykdom

Virkestoffer med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer kan gi spasmer i sfinkter Oddi.

Palexia bør brukes med forsiktighet hos pasienter med galleveissykdom, inkludert akutt pankreatitt.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Blandet opioid agonist/antagonister

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Palexia og blandet my-opioid agonist/antagonister (som pentazocin, nalbupin) eller delvis my-opioid agonister (som buprenorfin). Hos pasienter som står på vedlikeholdsdosering med buprenorfin til behandling av opioidavhengighet, bør alternative behandlinger (som f.eks. midlertidig seponering av buprenorfin) vurderes, dersom bruk av rene my-agonister (som tapentadol) blir nødvendig ved akutte smertetilstander. Ved samtidig bruk av buprenorfin er det rapportert behov for høyere doser av rene my-reseptoragonister, og tett overvåking av bivirkninger som respirasjonshemming er nødvendig under slike omstendigheter.

Palexia 4 mg/ml mikstur, oppløsning inneholder natriumbenzoat, propylenglykol og natrium

Dette legemidlet inneholder 59 mg natriumbenzoat i 25 ml oppløsning (maksimal enkeltdose). Dette tilsvarer 2,36 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder 48 mg propylenglykol i 25 ml oppløsning (maksimal enkeltdose). Dette tilsvarer 2 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver maksimale enkeltdose, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrisk populasjon

De samme advarsler og forsiktighetsregler for Palexia gjelder for barn, med følgende tilleggsvurderinger:

Palexia er ikke undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og derfor er bruk i denne populasjonen ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Palexia er ikke anbefalt til barn under 2 år (se pkt. 4.1).

Palexia er ikke systematisk undersøkt hos barn og ungdom med fedme, og derfor skal pediatriske pasienter med fedme overvåkes nøye, og den anbefalte maksimaldosen for alderen skal ikke overskrides.

Palexia er tiltenkt bruk ved akutte smerter, og er derfor undersøkt ved korttidsbehandling. Data for langtids sikkerhet hos barn (f.eks. for vekst eller utvikling) er ikke tilgjengelig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sentralvirkende legemidler / legemidler med dempende effekt på sentralnervesystemet (CNS), inkludert alkohol og CNS-dempende narkotiske legemidler Samtidig bruk av Palexia med sedativa,

som benzodiazepiner eller andre respirasjonshekkende eller CNS-hekkende legemidler (andre opioider, antitussiva eller substitusjonsbehandling, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall, på grunn av additiv CNS-hekkende effekt. Dersom en kombinasjonsbehandling med Palexia og et respirasjonshekkende eller CNS-hekkende legemiddel overveies, bør derfor reduksjon av dosen for ett eller begge legemidlene vurderes og varigheten av den samtidige bruken begrenses (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdosering, respirasjonsdepresjon og død.

Blandet opioid agonist/antagonister

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Palexia og blandet my-opioid agonist/antagonister (som pentazocin, nalbufin) eller delvis my-opioid agonister (som buprenorfin) (se også pkt. 4.4).

Palexia kan indusere kramper og øke risikoen for kramper forårsaket av selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre legemidler som senker anfallsterskelen.

Det er rapportert tilfeller av serotonergt syndrom, som har tidsmessig sammenfalt med behandling med tapentadol i kombinasjon med serotonerge legemidler slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs) og trisykliske antidepressiva. Det er sannsynlig at serotonergt syndrom foreligger dersom ett av følgende blir observert:

- Spontan klonus
- Induserbar eller okulær klonus med agitasjon eller diaforese
- Tremor og hyperrefleksi
- Hypertoni og kroppstemperatur > 38 °C samt induserbar okulær klonus

Seponering av de serotonerge legemidlene fører vanligvis til rask bedring. Behandlingen avhenger av symptomenes art og alvorlighetsgrad.

Viktigste metabolismevei for tapentadol er konjugering med glukuronsyre mediert via uridindifosfattransferase (UGT) hovedsakelig UGT1A6-, UGT1A9- og UGT2B7-isoformer. Således kan samtidig behandling med sterke hemmere av disse isoenzymene (f.eks. ketokonazol, flukonazol, meklofenaminsyre) føre til økt systemisk eksponering av tapentadol (se pkt. 5.2). Da viktigste metabolismevei er glukuronidkonjugering er potensialet for interaksjoner hos voksne lavt.

I tillegg er det *in vitro* vist at tapentadol ikke induserer eller hemmer noen av de viktigste CYP-enzymene, inkludert CYP3A4.

Forsiktighet bør utvises ved start eller stopp av samtidig bruk av sterke enzyminduserende legemidler (f.eks. rifampicin, fenobarbital, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) for pasienter på tapentadolbehandling, da dette kan føre til redusert effekt eller risiko for bivirkninger.

Behandling med Palexia bør unngås hos pasienter som bruker monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller som har brukt dette de siste 14 dagene, på grunn av mulige additive effekter på synaptisk noradrenalin-konsentrasjon som kan medføre kardiovaskulære bivirkninger, som hypertensiv krise.

Pediatrisk populasjon

Da viktigste metabolismevei er glukuronidkonjugering er potensialet for interaksjoner hos barn eldre enn 5 måneder lavt (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er svært begrensede data på bruk hos gravide kvinner.

Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men det er observert forsinket utvikling og embryotoksisitet ved doser som avspeilet overdrevne farmakologiske effekter (my-opioidrelaterte

CNS-effekter relatert til dosering høyere enn terapeutisk område). Effekten på postnatal utvikling var allerede observert ved maternal NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (se pkt. 5.3). Palexia skal kun brukes under graviditet hvis mulig nytte berettiger mulig risiko for fosteret. Ved langvarig bruk av opioider under graviditet, vil fosteret også bli eksponert. Det nyfødte barnet kan utvikle påfølgende neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Neonatalt abstinenssyndrom kan være livstruende hvis det ikke oppdages og behandles. En antidot skal være lett tilgjengelig for det nyfødte barnet.

Fødsel

Tapentadols effekt ved fødsel hos mennesker er ukjent. Palexia er ikke anbefalt til kvinner under og rett før fødsel. På grunn av tapentadols agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer, bør nyfødte av mødre som har tatt tapentadol overvåkes for respirasjonshemming.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av tapentadol i morsmelk hos mennesker. Fra en studie med rotteunger diet av rottemødre dosert med tapentadol, ble det konkludert at tapentadol utskilles i melk (se pkt. 5.3). Risiko for barn som ammes kan derfor ikke utelukkes. Palexia bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen humane data tilgjengelig om effekten av Palexia på fertilitet. I en studie om fertilitet og tidlig embryonal utvikling ble ingen effekter på reproduksjonsparametre observert hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Palexia kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner da det kan hemme sentralnervøse funksjoner (se pkt. 4.8). Dette må særlig forventes ved oppstart av behandling, når eventuelle doseendringer finner sted og i forbindelse med bruk av alkohol og beroligende midler (se pkt. 4.4). Pasienter bør informeres om kjøring og bruk av maskiner er tillatt.

4.8 Bivirkninger

De voksne pasientene i de placebokontrollerte studiene med Palexia fikk hovedsakelig lette eller moderate bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var gastrointestinale og sentralnervøse (kvalme, oppkast, søvnighet, svimmelhet og hodepine).

De alvorligste bivirkningene er sedasjon, respirasjonshemming og allergiske reaksjoner.

Tabellen under angir bivirkningene som ble identifisert i kliniske studier hos voksne med en annen legemiddelform av tapentadol med umiddelbar frisetting (Palexia filmdrasjerte tabletter) og data for voksne etter markedsføring. De er presentert etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

BIVIRKNINGER					
Organklasse-system	Frekvens				Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	
Forstyrrelser i immunsystemet				Legemiddel-overfølsomhet*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt			
Psykiatriske lidelser		Angst, forvirring, hallusinasjoner, søvnforstyrrelser,	Nedstemthet, desorientering, uro, nervøsitet, rastløshet,	Unormale tanker	Delirium**

		unormale drømmer	euforisk humør		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, søvnighet, hodepine	Skjelving	Oppmerksomhetsforstyrrelser, nedsatt hukommelse, presynkope, sedasjon, ataksi, dysartri, hypoestesi, parestesi, ufrivillige muskelsammentrekninger	Kramper, nedsatt bevissthetsnivå, unormal koordinasjon	
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer			Økt puls, palpitasjon	Nedsatt puls	
Karsykdommer		Rødming	Blodtrykksfall		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Respirasjonshemming, redusert oksygenmetning, dyspné		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast	Forstoppelse, diaré, dyspepsi, munntørhet	Abdominalt ubehag	Forsinket magetømming	
Hud- og underhuds-sykdommer		Kløe, hyperhidrose, utslett	Urticaria		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer	Tunghetsfølelse		
Sykdommer i nyre og urinveier			Forsinket vannlating, pollakiuri		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Asteni, fatigue, følelse av svingning i kroppstemperatur	Legemiddelabstinenssyndrom, ødem, følelse av å være unormal, følelse av å være full, irritabilitet, følelse av å være avslappet		
*Sjeldne tilfeller av angioødem, anafylaksi og anafylaktisk sjokk er rapportert etter markedsføring					
** Tilfeller av delirium etter markedsføring ble observert hos pasienter med ekstra risikofaktorer som kreft og høy alder.					

Kliniske studier hos voksne med en annen legemiddelform av tapentadol med umiddelbar frisetting (Palexia filmdrasjerte tabletter) med inntil 90 dagers pasienteksponering har gitt få holdepunkter for abstinenssymptomer ved brå seponering, og disse ble vanligvis klassifisert som lette, dersom de oppsto. Leger bør likevel være oppmerksomme på abstinenssymptomer (se pkt. 4.2) og behandle pasienter i samsvar med de symptomer som eventuelt oppstår.

Det er kjent at risikoen for selvmordstanker og selvmord er høyere hos pasienter som lider av kroniske smerter. I tillegg har legemidler med en uttalt effekt på det monoaminerge systemet blitt assosiert med økt risiko for selvmord hos pasienter som lider av depresjon, spesielt i startfasen av behandlingen. Data fra kliniske studier og rapporter fremkommet etter markedsføring har ikke påvist en økning i risiko for tapentadol.

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn og ungdom behandlet med Palexia forventes å være de samme som hos voksne behandlet med Palexia. Ingen nye sikkerhetsfunn er påvist hos noen av de undersøkte aldersgruppene i fullførte pediatriske studier med akutte smerter.

Det finnes ingen tilgjengelige studiedata for abstinenssymptomer hos barn som bruker tapentadol mikstur, oppløsning, men leger skal være oppmerksomme på symptomer på abstinens etter gjentatt bruk av tapentadol og brå seponering (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Human erfaring med overdosering med tapentadol er svært begrenset. Prekliniske data indikerer at symptomer tilsvarende de som oppstår med andre sentralt virkende analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer, bør forventes ved tapentadolforgiftning. I prinsippet omfatter disse symptomene, i klinisk sammenheng, spesielt miose, oppkast, kardiovaskulær svikt, bevissthetsforstyrrelser, inkludert koma, kramper og respirasjonshekking, inkludert respirasjonsstans.

Behandling

Behandling av overdosering bør fokusere på behandling av symptomer på my-opioid agonisme. Ved mistanke om overdosering med tapentadol bør det primært fokuseres på å sikre frie luftveier og starte assistert eller kontrollert respirasjon.

Rene opioidreseptorantagonister som nalokson er spesifikke antidoter ved respirasjonshekking som følge av opioidoverdosering. Respirasjonshekking etter overdosering kan vare lenger enn virkningen til opioidreseptorantagonisten. Administrasjon av en opioidreseptorantagonist kan ikke erstatte kontinuerlig overvåking av luftveier, respirasjon og sirkulasjon etter en opioidoverdosering. Hvis responsen på opioidreseptorantagonisten er suboptimal eller kortvarig, bør det gis en ytterligere dose av antagonisten (f.eks. nalokson) som anvist av legemidlets tilvirker.

Gastrointestinal dekontaminering kan vurderes for å eliminere uabsorbert virkestoff. Gastrointestinal dekontaminering med medisinsk kull eller magetømming kan vurderes innen 2 timer etter inntak. Luftveiene må sikres før det gjøres forsøk på gastrointestinal dekontaminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, andre opioider
ATC-kode: N02A X06

Tapentadol er et sterkt analgetikum med my-agonistisk opioide og i tillegg noradrenalinreopptakshemmende egenskaper. Tapentadol utøver sin analgetiske effekt direkte uten noen farmakologisk aktiv metabolitt.

Tapentadol viste effekt i prekliniske modeller av nociseptive, nevropatiske, viscerale og inflammatoriske smerter. Effekt er bekreftet i kliniske studier hos voksne med en annen legemiddelform av tapentadol med umiddelbar frisetting (filmdrasjerte tabletter) som dekket nociseptive smertetilstander, inkludert postoperative ortopediske og abdominale smerter, samt kroniske smerter som følge av osteoartritt i hofte eller kne. Generelt viste studier hos voksne med nociseptive smerter tilsvarende analgetisk effekt av tapentadol og et sterkt opioid brukt som sammenligningspreparat.

Effekter på kardiovaskulærsystemet: I en grundig human QT-studie hos voksne ble det ikke observert noen effekt av gjentatte terapeutiske og supratherapeutiske tapentadoldoser på QT-intervallet. Tapentadol hadde heller ingen relevant effekt på andre EKG-parametre (puls, PR-intervall, QRS-tid, T-bølge- eller U-bølgeomorfologi).

Pediatrisk populasjon

Effekt av tapentadol mikstur, oppløsning tatt i inntil 72 timer er påvist hos barn og ungdom (i alderen fra 2 år til under 18 år) med postoperative smerter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotilgjengelighet vurdert ved $C_{\max}$ og AUC og alle andre farmakokinetikkparametre bestemt for tapentadol etter administrasjon av 100 mg tapentadol som mikstur, oppløsning var tilsvarende som for en 100 mg filmdrasjert tablett (en annen oral legemiddelform med umiddelbar frisetting). Informasjonen nedenfor gitt på bakgrunn av studier med filmdrasjerte tabletter gjelder derfor også for mikstur, oppløsning.

Absorpsjon

Tapentadol absorberes raskt og fullstendig etter oral administrasjon av Palexia. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter enkeltdoser (fastende) er ca. 32 % på grunn av omfattende første passasje-metabolisme. Maksimal serumkonsentrasjon av tapentadol ses vanligvis ca. 1,25 timer etter inntak av filmdrasjerte tabletter. Doseproporsjonale økninger i $C_{\max}$ og AUC for tapentadol i terapeutisk oralt doseområde er sett etter inntak av filmdrasjerte tabletter.

En studie med gjentatt (hver 6. time) dosering med doser fra 75 til 175 mg tapentadol gitt som filmdrasjerte tabletter viste et akkumuleringsforhold mellom 1,4 og 1,7 for aktiv modersubstans og mellom 1,7 og 2,0 for hovedmetabolitten tapentadol-O-glukuronid, som hovedsakelig bestemmes av doseringsintervallet og tilsynelatende halveringstid for tapentadol og metabolitten. Steady state serumkonsentrasjon av tapentadol nås på dag to i behandlingsregimet.

Effekt av mat

AUC og $C_{\max}$ økte med henholdsvis 25 % og 16 % når filmdrasjerte tabletter ble gitt etter en fett- og kaloririk frokost. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon ble forlenget med 1,5 timer ved slike betingelser.

På bakgrunn av effektdata fra tidlige målingstidspunkter i fase II/III, anses effekten av mat å ikke ha klinisk relevans. Palexia kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Tapentadol har omfattende distribusjon i kroppen. Etter intravenøs tilførsel er tapentadols distribusjonsvolum (V_z) 540 +/- 98 liter.

Serumproteinbindingen er lav, ca. 20 % hovedsakelig bundet til albumin.

Metabolisme

Ca. 97 % av modersubstansen metaboliseres. Viktigste metabolismevei for tapentadol er konjugering med glukuronsyre til glukuronider. Etter oralt inntak utskilles ca. 70 % av dosen i urin i konjugerte former (55 % glukuronid og 15 % sulfat av tapentadol). Uridindifosfatglukuronyltransferase (UGT) er hovedenzymet ved glukuronidering (hovedsakelig UGT1A6-, UGT1A9- og UGT2B7-isoformer). Totalt 3 % av virkestoffet utskilles i urin som uendret virkestoff. Tapentadol metaboliseres også til N-desmetyltapentadol (13 %) av CYP2C9 og CYP2C19 og til hydroksytapentadol (2 %) av CYP2D6, som metaboliseres videre ved konjugering. Virkestoffmetabolisme mediert av cytokrom P450-systemet er derfor av mindre betydning enn glukuronidering. Ingen av metabolittene bidrar til analgetisk aktivitet.

Eliminasjon

Tapentadol og metabolittene utskilles nesten utelukkende (99 %) via nyrene. Totalclearance etter intravenøs tilførsel er 1530 +/- 177 ml/min.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Gjennomsnittlig tapentadoleksponering (AUC) var tilsvarende i en studie med eldre forsøkspersoner (65-78 år) som hos unge voksne (19-43 år), og gjennomsnittlig $C_{\max}$ var 16 % lavere i gruppen med eldre enn hos unge voksne forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Tapentadols AUC og $C_{\max}$ var sammenlignbare hos forsøkspersoner med varierende grad av nyrefunksjon (fra normal til sterkt nedsatt). Det ble derimot observert økende eksponering (AUC) for tapentadol-O-glukuronid ved økende grad av nedsatt nyrefunksjon. Hos forsøkspersoner med lett,

moderat eller sterkt nedsatt nyrefunksjon, er AUC for tapentadol-O-glukuronid henholdsvis 1,5, 2,5 og 5,5 ganger høyere enn ved normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Administrasjon av tapentadol medførte høyere eksponering og serumnivå av tapentadol hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Forholdet mellom tapentadols farmakokinetikkparametre ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normal leverfunksjon var henholdsvis 1,7 og 4,2 for AUC, 1,4 og 2,5 for C_{max} og 1,2 og 1,4 for $t_{1/2}$. Det var mindre dannelse av tapentadol-O-glukuronid hos forsøkspersoner med høyere grad av nedsatt leverfunksjon.

Farmakokinetiske interaksjoner

Tapentadol metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering, og kun en liten mengde metaboliseres ved oksidering.

Da glukuronidering er et høykapasitets- og lavaffinitetssystem, som ikke lett mettes selv ved sykdom, og terapeutisk konsentrasjon av virkestoffer vanligvis er godt under konsentrasjonen som er nødvendig for mulig hemming av glukuronidering, er klinisk relevante interaksjoner forårsaket av glukuronidering lite sannsynlige. I legemiddelinteraksjonsstudier med paracetamol, naproksen, acetylsalisylsyre og probenecid ble en mulig effekt av disse virkestoffene på glukuronidering av tapentadol undersøkt. Studiene med testvirkestoffene naproksen (500 mg to ganger daglig i 2 dager) og probenecid (500 mg to ganger daglig i 2 dager) viste økninger i tapentadols AUC på henholdsvis 17 % og 57 %. Totalt sett ble det ikke observert klinisk relevante effekter på tapentadols serumkonsentrasjon i disse studiene.

Det er også utført interaksjonsstudier med metoklopramid og omeprazol for å undersøke om disse virkestoffene påvirket tapentadols absorpsjon. Disse studiene viste heller ingen klinisk relevante effekter på tapentadols serumkonsentrasjon.

In vitro-studier indikerte ikke at tapentadol hemmer eller induserer cytokrom P450-enzymmer. Klinisk relevante interaksjoner mediert av cytokrom P450-systemet er derfor lite sannsynlige.

Tapentadols plasmaproteinbinding er lav (ca. 20 %). Sannsynligheten for farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner forårsaket av fortrenkning fra proteinbindingssete er derfor lav.

Pediatrisk populasjon

Absorpsjon

I den pediatriske populasjonen ble maksimal serumkonsentrasjon observert ved tilsvarende tidspunkt som hos voksne, uten aldersrelaterte forskjeller.

En flerdosestudie med Palexia gitt hver 4. time i henhold til doseringsanbefalingen (se pkt. 4.2) til barn i alderen 2 år til under 7 år viste serumkonsentrasjoner av tapentadol innenfor området av konsentrasjoner som ble observert hos voksne forsøkspersoner. De observerte konsentrasjonene av tapentadol var også innenfor det forventede konsentrasjonsområdet fra en populasjonsfarmakokinetisk modell basert på farmakokinetiske data ved enkeltdose, som bekrefter lineær og forutsigbar farmakokinetikk hos tapentadol. Akkumulering hos pediatriske personer (akkumuleringsforhold 1,7 for tapentadol) var innenfor området observert hos voksne.

Effekt av mat

Ingen dedikert studie av effekt av mat er blitt utført hos barn og ungdom. I fase III-studien utført hos barn og ungdom ble tapentadol mikstur, oppløsning gitt uavhengig av matinntak.

Basert på effektdata innhentet i fase III-studien hos barn og ungdom, anses effekten av mat å ikke ha klinisk relevans. Palexia kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Distribusjonsvolum etter aldersgruppe hos barn etter oral administrasjon av tapentadol basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse er vist i følgende tabell:

Aldersgruppe	Tilsynelatende distribusjonsvolum
--------------	-----------------------------------

	(V/F) etter oral administrasjon (liter) Gjennomsnitt +/- SD
12 år til under 18 år	958 +/- 241
6 år til under 12 år	545 +/- 148
2 år til under 6 år	286 +/- 78

Parametrene er basert på den endelige pediatrike populasjonsfarmakokinetiske modellen for tapentadol.

Metabolisme

Tapentadols metabolisme hos mennesker fra 5 måneders alder er omfattende.

Eliminasjon

Pediatrik clearance av tapentadol etter oral administrasjon basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse for forskjellige aldersgrupper er vist i tabellen nedenfor.

Aldersgruppe	Tilsynelatende clearance av tapentadol (CL/F) etter oral administrasjon (liter/time) Gjennomsnitt +/- SD
12 år til under 18 år	217 +/- 45
6 år til under 12 år	148 +/- 42
2 år til under 6 år	79 +/- 20

Parametrene er basert på den endelige pediatrike populasjonsfarmakokinetiske modellen for tapentadol.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Palexia er ikke undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen dedikerte interaksjonsstudier er blitt utført hos barn og ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tapentadol var ikke gentoksisk i bakterier i Ames test. En *in vitro* kromosomavvikstest ga tvetydige funn, men da testen ble gjentatt var resultatene klart negative. Tapentadol var ikke gentoksisk *in vivo*, vurdert ved de to endepunktene kromosomavvik og ikke-programmert DNA-syntese, ved testing opp til maksimal tolerert dose. Langtidsstudier i dyr identifiserte ikke potensiell karsinogen risiko relevant for mennesker.

Tapentadol påvirket ikke fertilitet hos hann- eller hunnrotte, men det var redusert *in utero* overlevelse ved høye doser. Det er ikke kjent hvorvidt dette var mediert via hann- eller hunndyret. Tapentadol viste ikke teratogene effekter hos rotte og kanin etter intravenøs og subkutan eksponering. Det ble imidlertid observert forsinket utvikling og embryotoksisitet etter tilførsel i doser som avspeilet overdrevne farmakologiske effekter (my-opioidrelaterte CNS-effekter relatert til dosering høyere enn terapeutisk område). Etter intravenøs dosering hos rotte ble det sett redusert *in utero* overlevelse. Hos rotte ga tapentadol økt mortalitet hos F₁-avkom direkte eksponert via melk 1 til 4 dager etter fødsel, allerede ved doser som ikke provoserte toksisitet hos mordyret. Det var ingen påvirkning nevroatferdsparametre.

Utskillelse i brystmelk ble undersøkt hos rotteunger diet av rottemødre dosert med tapentadol. Rotteungene ble doseavhengig eksponert for tapentadol og tapentadol-O-glukuronid. Det ble konkludert at tapentadol utskilles i melk.

Juvenile rotter ble behandlet fra postnatal dag 6 til dag 90, som dekket utviklingsperioden som tilsvarer spedbarn, barn og ungdom hos mennesker. De første 3 behandlingsdagene ble det observert

en høyere numerisk insidens av mortalitet ved doser ≥ 25 mg/kg/døgn med plasmaeksponering av tapentadol ved LOAEL sammenlignbar med den forventede kliniske plasmaeksponeringen hos barn. Tapentadol ble godt tolerert hos avkom eldre enn 10 dager. Det var ingen behandlingsrelaterte kliniske tegn, effekter på kroppsvekt, fødeinntak, utvikling før avvenning eller reproduksjonsutvikling, vekst av lange knokler, motorisk aktivitet, atferd eller læring og hukommelse. Organvekt og makroskopisk eller mikroskopisk evaluering viste ingen behandlingsrelaterte endringer. Tapentadol påvirket ikke kjønnsmodning, paring eller drektighetsparametre hos behandlede dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumbenzoat (E 211)
Sitronsyremonohydrat
Sukralose (E 955)
Bringebærsmak, inneholdende propylenglykol (E 1520)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år
Etter anbrudd av flasken skal oppløsningen ikke brukes i mer enn seks uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Etter anbrudd: Oppbevares stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høytetthetspolyetylen (HDPE)-flasker forseglet med aluminiumsfoliebelegg med barnesikret kork av høytetthetspolyetylen (HDPE) / polypropylen (PP).

Hver flaske med mikstur, oppløsning leveres med en doseringspipette og adapter festet til doseringspipetten.

[Palexia 4 mg/ml]
Skaleringen på 5 ml doseringspipette er delt inn i 0,1 ml intervaller.

[Palexia 4 mg/ml]
100 ml flasker

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
For annen håndtering, se pkt. 4.2.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8505

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.09.2012 / 10.08.2015

10. OPPDATERINGSDATO

03.09.2024