

Palexia®

❖ M R_s (F)

Grunenthal Sweden

Filmdragerad tablett 50 mg

(vit rund diameter 7 mm märkt med Grünenthal logotyp på den ena sidan och H6 på den andra sidan)

❖ Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Analgetikum

Aktiv substans:

Tapentadol

ATC-kod:

N02AX06

Läkemedel från Grunenthal Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med svår långvarig smärta som provat, men inte tolererat, oxikodon eller morfin.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-08.

Indikationer

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

Kontraindikationer

Palexia är kontraindicerat

- hos patienter med överkänslighet mot tapentadol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- 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 Interaktioner)

Dosering

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.

Utsättande av behandling

Utsättningssymtom kan förekomma vid abrupt utsättande av behandling med tapentadol (se avsnitt Biverkningar). När patienten inte längre behöver behandling med tapentadol rekommenderas att gradvis minska dosen för att förebygga utsättningssymtom.

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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

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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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.

Varningar och försiktighet

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepade administrering av opioider. 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).

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 sedering, 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

överbägas och den samtidiga behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sederiing. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktioner).

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 överbägas 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 Överdoseriing).

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 Interaktioner).

Nedsatt njurfunktion

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

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 Dosering och Farmakokinetik), särskilt i början av behandlingen.

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

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 iakttas vid kombination av Palexia med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. pentazocine, nalbuphin) 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-galaktos malabsorption.

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

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 Varningar och försiktighet). 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, nalbuphin) eller partiella agonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin) (se också avsnitt Varningar och försiktighet).

Palexia kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (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 Farmakokinetik).

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 noradrenalkoncentrationer vilket kan resultera i oönskade effekter på hjärt-kärlsystemet, t.ex. hypertensiv kris, skall

behandling med Palexia undvikas hos patienter som får monoaminooxidashämmare (MAOI) eller de som har behandlats med sådana de senaste 14 dagarna.

Graviditet

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 postnatala utvecklingen var redan observerade vid maternell NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 bröstmjölk. En studie på råttungar som diade honor som fick tapentadol visade att tapentadol utsöndrades i mjölk (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 reproduktions-parametrar hos han- eller honråttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

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 Biverkningar). Detta kan förväntas speciellt i början av behandlingen, när dosförändring sker liksom tillsammans med intag av alkohol eller lugnande läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienter skall upplysas om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

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			
Psykiska störningar		Oro, förvirring, hallucinationer, sömnrubbningar, onormala drömmar	Nedstämdhet, orienteringssvårigheter, agitation, nervositet, rastlöshet, eufori	Onormala tankar	Delirium**
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, sömnighet, huvudvärk	Skakningar	Störd uppmärksamhet, minnesförsämring, presynkop	Kramper, nedsatt medvetande-grad,	

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte kända
			e, sedation, ataxi, dysartri, hypostesi, parestesier, ofrivilliga muskelkontraktioner	onormal koordinati on	
Ögon			Synstörningar		
Hjärtat			Ökad puls, palpitationer	Minskad puls	
Blodkärl		Rodnader	Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andningsdepression, minskad syremättnad, andnöd		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet	Obehagskänsla i buken	Försämrad tömning av magsäcken	
			Urtikaria		

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hyperhidros, utslag			
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Muskelspasmer	Tunghetskänsla		
Njurar och urinvägar			Blåstömningssfördröjning, pollakisuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Asteni, trötthet, känsla av förändrad kroppstemperatur	Utsättningssymtom av läkemedel, ödem, onormal känsla, känsla av berusning, irritabilitet, känsla av avspändhet		

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
* 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 Dosering) 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. Tapentadoldata från kliniska studier och tiden efter marknadsföring ger inte några bevis för en ökad risk.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Human erfarenhet av överdosering med tapentadol är mycket 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.

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

Farmakodynamik

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).

Pediatrisk 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 Dosering för information om pediatrik användning).

Farmakokinetik

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 modersubstansen 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 sätt 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.

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Povidon K30

Magnesiumstearat

Tabletthölje:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Tapentadol

Miljörisk: Användning av tapentadol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Tapentadol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Tapentadol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.02911661 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 212.53 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) .

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
EC50 - based on growth rate	<i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	Green Algae	OECD 201	72 h	9.8 mg/L	2
					4.5 mg/L	

EC50 - based on yield						
NOEC - based on growth rate & yield					2.4 mg/L	
EC50	<i>Daphnia magna</i>	Water Flea	OECD 202	48 h	25 mg/L	3
NOEC					4.4 mg/L	
NOEC - based on survival & reproduc tion			OECD 211	21 d	1.3 mg/L	4
EC50 - based on reproduc tion					>4.9 mg/L	
LC50	<i>Brachydanio rerio</i>	Zebra Fish	OECD 203	96 h	77 mg/L	5
NOEC					12 mg/L	
NOEC - based on early-life stage	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead Minnow	OECD 210		0.53 mg/L	6
					1.0 mg/L	

LOEC - based on early-life stage						
EC50 - based on Activate d Sludge Respirati on Inhibi tion			OECD 209	3 h	586 mg/L	7
¹ NOEC - based on Activate d Sludge Respirati on Inhibi tion					95.9 mg/L	
EC50 - based on emergen ce	<i>Chirono mus riparius</i>	Midge	OECD 218		571 mg/kg	8
NOEC - based on emergen ce					250 mg/kg	

¹Calculated as the EC15, the Effective Concentration affecting 15% of population tested

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the fathead minnow. Therefore, the PNEC is based on results from the assessment of the fathead minnow (*Pimephales promelas*) study, NOEC = 530 µg/L and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 9).

$$\text{PNEC} = 530 \text{ µg/L} / 10 = 53 \text{ µg/L}$$

$\text{PEC/PNEC} = 0.02911661/53 = 0.00054937$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase 'Use of tapentadol has been considered to result in insignificant risk.'

Degradation

Readily Biodegradation

Tapentadol was investigated for its ready biodegradation in a 28 day CO₂ Evolution Modified Sturm Test, according to OECD Guideline 301B (Reference 10).

Based on the results of this study, tapentadol is not readily biodegradable according to the OECD Guideline 301B.

Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems

Tapentadol was investigated for its aerobic degradation in a 100 day aquatic sediment test, according to OECD Guideline 308 (ref 11).

Primary degradation was observed for [¹⁴C]tapentadol in the aerobic water/sediment test samples. One major degradation product was observed at >10% of the radioactivity during the study and numerous minor degradation products (<10% of the radioactivity for individual degradants) were observed in the HPLC analyses. Ultimate biodegradation was minimally observed in the aerobic test systems. The accumulative amount of evolved ¹⁴CO₂

was 0.9% of the radioactivity for the Taunton River aerobic test systems and 1.3% of the radioactivity for the Weweantic aerobic test systems at Day 101. The DT50 (half-life) for the aerobic primary degradation of [^{14}C]tapentadol in the water layer ranged from 1.3 days to 3.3 days. The DT50 for the aerobic primary degradation of [^{14}C]tapentadol in the water/sediment test systems ranged from 41 days to 126 days.

Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems

Tapentadol was investigated for its anaerobic degradation in a 100 day aquatic sediment test, according to OECD Guideline 308 (reference 11).

Primary degradation was observed for [^{14}C]tapentadol in the anaerobic water/sediment test samples. Numerous minor degradation products (<10% of the radioactivity for individual degradants) were observed in the HPLC analyses. Ultimate biodegradation was minimally observed in the anaerobic test systems. The accumulative amount of evolved $^{14}\text{CO}_2$ was less than 1% for the Goose River and Golden Lake anaerobic test systems at Day 101. No radioactivity was detected in the volatile organic and $^{14}\text{CH}_4$ trapping systems for the anaerobic test systems at Day 101. The DT_{50} for the anaerobic primary degradation of [^{14}C]tapentadol in the water layer ranged from 10.7 days to 22.8 days. The DT_{50} for the anaerobic primary degradation of [^{14}C]tapentadol in the water/sediment test systems ranged from 51 days to 60 days.

Information on the Extraction Method of Sediment Residues

The above mentioned aerobic and anaerobic sediments varied in textural characteristics, organic matter content and microbial

content (Taunton River aerobic, Weweantic River aerobic, Goose River anaerobic and Golden Lake anaerobic sediments). The untreated flooded sediment samples (50 g dry weight sediment plus 150 mL water) were incubated under aerobic and anaerobic conditions for at least one week. Following incubation, [¹⁴C]tapentadol was applied to the water layers of each of the systems to achieve a final nominal concentration of approximately 1 mg/L in the water layer. A flow-through test system was used in order to determine the aerobic rate and route of degradation of [¹⁴C]tapentadol at a temperature of 20 ± 2 °C continuously in the dark. For the aerobic test systems, the aerobic environment was maintained by continuously bubbling hydrated air through the water layer for 103 days. The anaerobic test systems were prepared in a nitrogen atmosphere and tightly sealed throughout the study to ensure anaerobic test conditions. All test systems used potassium hydroxide (KOH) and ethylene glycol organic volatile traps to collect ¹⁴CO₂ and any volatile components that evolved during the study. Water and sediment samples from all test systems were assayed at 0, 4, 10, 28, 60 and 101 days after application of the test substance. The test conditions outlined in the study protocol were maintained throughout the study.

Based on the data above the phrase 'Tapentadol is slowly degraded in the environment' is chosen.

Bioaccumulation

The n-octanol/water partition coefficient (log K_{ow}) indicates the transfer of the active substance from the aquatic environment into organisms and a potential to bioaccumulate.

The log Kow for tapentadol is 2.89 (reference 12), which is below 4. Consequently, tapentadol has a low tendency to bioaccumulate in aquatic organisms and no bioconcentration test is required and the statement 'Tapentadol has low potential for bioaccumulation' is assigned.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
2. Tapentadol HCl - Acute Toxicity to the Freshwater green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*. OECD Guideline 201.
3. Tapentadol HCl - full life-cycle toxicity test with water fleas, *Daphnia magna*, under static-renewal conditions. OECD Guideline 211. Grünenthal R&D, 2007.
4. Tapentadol HCl - acute toxicity to water fleas, (*Daphnia magna*), under static conditions, following OECD draft guideline 202. Grünenthal R&D, 2007.
5. Tapentadol HCl - acute toxicity to zebra fish (*Brachydanio rerio*), under static-renewal conditions. OECD Guideline 203. Grünenthal R&D, 2007.
6. Tapentadol HCl - early life-stage toxicity test with fathead minnow, (*Pimephales promelas*), following OECD guideline 210. Grünenthal R&D, 2007.
7. Tapentadol HCl - activated sludge respiration inhibition. OECD Guideline 209.
8. Tapentadol: Sediment-Water *Chironomus riparius* Toxicity Test using Spiked Sediment. OECD Guideline 218. Grünenthal R&D, 2010.

9. ECHA, European Chemicals Agency. May 2008. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment
http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi
10. Tapentadol HCl – determination of the biodegradability based on OECD method 301B (CO₂ evolution test). Grünenthal R&D, 2007
11. Tapentadol HCl – aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment systems following OECD guideline 308. Grünenthal R&D, 2007.
12. Tapentadol HCl (R331333) Ionization Constants and Lipophilicity Report

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 50 mg (vit rund diameter 7 mm märkt med Grünenthal logotyp på den ena sidan och H6 på den andra sidan)
30 styck blister, 205:77, (F)