

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Palexia retard 50 mg Retardtabletten
Palexia retard 100 mg Retardtabletten
Palexia retard 150 mg Retardtabletten
Palexia retard 200 mg Retardtabletten
Palexia retard 250 mg Retardtabletten

Tapentadol

Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Palexia retard 50 mg

Jede Retardtablette enthält 50 mg Tapentadol (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil: Palexia retard 50 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Palexia retard 100 mg

Jede Retardtablette enthält 100 mg Tapentadol (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil: Palexia retard 100 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Palexia retard 150 mg

Jede Retardtablette enthält 150 mg Tapentadol (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil: Palexia retard 150 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Palexia retard 200 mg

Jede Retardtablette enthält 200 mg Tapentadol (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil: Palexia retard 200 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Palexia retard 250 mg

Jede Retardtablette enthält 250 mg Tapentadol (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil: Palexia retard 250 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Palexia retard 50 mg

Weiß, filmüberzogene, länglich geformte Tabletten (6,5 mm x 15 mm), auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H1“ gekennzeichnet.

Palexia retard 100 mg

Blassgelbe, filmüberzogene, länglich geformte Tabletten (6,5 mm x 15 mm), auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H2“ gekennzeichnet.

Palexia retard 150 mg

Blassrosafarbene, filmüberzogene, länglich geformte Tabletten (6,5 mm x 15 mm), auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H3“ gekennzeichnet.

Palexia retard 200 mg

Blassorangefarbene, filmüberzogene, länglich geformte Tabletten (7 mm x 17 mm), auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H4“ gekennzeichnet.

Palexia retard 250 mg

Braunrote, filmüberzogene, länglich geformte Tabletten (7 mm x 17 mm), auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H5“ gekennzeichnet.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Palexia retard ist indiziert für die Behandlung starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Wie bei zentral wirksamen Analgetika üblich, sollte die Dosierung individuell dem Schweregrad der zu behandelnden Schmerzen, der bisherigen Behandlungserfahrung und der Möglichkeit, den Patienten zu überwachen, angepasst werden.

Palexia retard sollte zweimal täglich eingenommen werden, ungefähr alle 12 Stunden.

Therapiebeginn

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit keine Opioidanalgetika einnehmen:
Die Patienten sollten die Behandlung mit einer Einzeldosis von 50 mg Tapentadol als Retardtablette beginnen, die zweimal täglich eingenommen wird.

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit Opioidanalgetika einnehmen:
Wenn von Opioiden zu Palexia retard gewechselt und die Anfangsdosis gewählt wird, sollte die Eigenschaft, die Einnahme und die mittlere Tagesdosis der vorhergehenden Medikation berücksichtigt werden. Verglichen mit Patienten, die derzeit noch keine Opioidanalgetika eingenommen haben, kann möglicherweise eine höhere Initialdosis von Palexia retard notwendig sein.

Einstellung und Erhaltungsdosis

Nach Therapiebeginn sollte die Dosis individuell so eingestellt werden, dass eine adäquate Analgesie erreicht wird und die Nebenwirkungen unter engmaschiger Überwachung des verschreibenden Arztes minimiert werden. Die Erfahrung aus klinischen Prüfungen hat gezeigt, dass ein Einstellungsschema mit Steigerungen um 50 mg Tapentadol als Retardtablette zweimal täglich alle 3 Tage geeignet ist, um eine adäquate Schmerzkontrolle bei der Mehrheit der Patienten zu erreichen. Gesamttagesdosen von Palexia retard von mehr als 500 mg Tapentadol wurden bisher nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

Therapieabbruch

Nach einem plötzlichen Abbruch der Behandlung mit Tapentadol können Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient die Therapie mit Tapentadol nicht weiter benötigt, wird empfohlen, die Dosis schrittweise aus schleichen zu lassen, um Symptome eines Entzugs zu vermeiden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden mit Palexia retard keine kontrollierten Wirksamkeitsstudien durchgeführt. Daher wird eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Palexia retard mit Vorsicht angewendet und die Behandlung initial mit der kleinsten erhältlichen Dosisstärke, z. B. 50 mg Tapentadol als Retardtablette, begonnen werden. Die Einnahme soll nicht häufiger erfolgen als einmal alle 24 Stunden. Zu Beginn einer Therapie wird eine tägliche Dosis von mehr als 50 mg Tapentadol als Retardtablette nicht empfohlen. Die weitere Behandlung sollte eine Analgesie aufrechterhalten bei einer akzeptablen Verträglichkeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Palexia retard wurde an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Daher sollte Tapentadol bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (Personen ab 65 Jahre)

Im Allgemeinen ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich. Da bei älteren Patienten jedoch eher eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt, sollte die Dosis vorsichtig gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Palexia retard ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht nachgewiesen worden. Daher wird die Anwendung von Palexia retard in dieser Gruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Palexia retard ist - um die retardierte Freisetzung aufrecht zu erhalten - ganz, ungeteilt und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Palexia retard kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Palexia retard ist kontraindiziert

- bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Tapentadol oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- in Situationen, in denen Arzneimittel mit μ -Opioidrezeptor-Agonismus kontraindiziert sind, wie z. B. bei Patienten mit ausgeprägter Atemdepression (in nicht überwachten Situationen oder bei fehlender Reanimationsausrüstung) und bei Patienten mit akutem oder starkem Bronchialasthma oder Hyperkapnie
- bei Patienten mit bestehendem oder Verdacht auf paralytischen Ileus
- bei Patienten mit akuter Intoxikation durch Alkohol, Schlafmittel (Hypnotika), zentral wirksame Analgetika oder psychotrope Substanzen (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Missbrauchspotenzial und Sucht-/Abhängigkeitssyndrom

Palexia retard besitzt ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial. Dies sollte bei der Verschreibung oder bei der Abgabe von Palexia retard bei erhöhter Missbrauchs-, Sucht-, Abhängigkeits- oder Entwendungsgefahr berücksichtigt werden.

Alle Patienten, die Arzneimittel mit μ -Opioidrezeptor-Agonismus erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen für Missbrauch oder Abhängigkeit überwacht werden.

Atemdepression

Bei hoher Dosierung oder bei Patienten, die empfindlich auf μ -Opioidrezeptor-Agonisten reagieren, kann Palexia retard zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund sollte Palexia retard bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ sollten Nicht- μ -Opioidrezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Palexia retard sollte bei diesen Patienten nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung in der niedrigsten effektiven Dosierung angewendet werden. Eine eintretende Atemdepression ist wie jede andere durch μ -Opioidrezeptor-Agonisten induzierte Atemdepression zu behandeln (siehe Abschnitt 4.9).

Schädelverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Palexia retard sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die besonders empfindlich gegenüber den intrakraniellen Auswirkungen einer Kohlendioxid-Retention sind, wie beispielsweise Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, herabgesetztem Bewusstsein oder komatöse Patienten. Analgetika mit μ -Opioidrezeptor-Agonismus können bei Patienten mit Schädelverletzung den klinischen Verlauf verschleiern. Palexia retard sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Palexia retard wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Palexia retard sollte jedoch – wie andere Analgetika mit μ -opioïdagonistischer Wirkung – bei Patienten mit einem Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergeht, mit Vorsicht verordnet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden mit Palexia retard keine kontrollierten Wirksamkeitsstudien durchgeführt. Daher wird eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit leichter bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen zweifachen beziehungsweise viereinhalbfachen Anstieg bei systemischer Gabe verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Palexia retard sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2), besonders zu Beginn der Behandlung. Palexia retard wurde an Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Aus diesem Grund wird eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Pankreas- und Gallenwegserkrankungen

Wirkstoffe mit μ -Opioidrezeptor-Agonistenaktivität können zu Spasmen des Sphinkter Oddi führen. Palexia retard sollte bei Patienten mit Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer)
Eine Behandlung mit Palexia retard sollte bei Patienten vermieden werden, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben. Eine gleichzeitige Behandlung kann zu möglichen additiven Wirkungen auf den synaptischen Noradrenalin Spiegel führen, die in kardiovaskulären Nebenwirkungen wie einer hypertensiven Krise (siehe Abschnitt 4.5) resultieren können.

Palexia retard Retardtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Palexia retard nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Behandlung mit Palexia retard sollte bei Patienten vermieden werden, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben. Eine gleichzeitige Behandlung kann zu möglichen additiven Wirkungen auf den synaptischen Noradrenalin Spiegel führen, die in kardiovaskulären Nebenwirkungen wie einer hypertensiven Krise (siehe Abschnitt 4.4) resultieren können.

Arzneimittel wie Benzodiazepine, Barbiturate und Opioide (Analgetika, Antitussiva oder Substitutionstherapeutika) können das Risiko einer respiratorischen Depression erhöhen, wenn sie mit Palexia retard kombiniert werden. Wirkstoffe, die dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken (z. B. Benzodiazepine, Antipsychotika, H1-Antihistaminika, Opioide, Alkohol), können die sedative Wirkung von Tapentadol verstärken und die Aufmerksamkeit vermindern. Daher sollte bei der Erwägung einer Kombinationstherapie von Palexia retard mit einer auf die Atmung oder auf das zentrale Nervensystem dämpfend wirkenden Substanz eine Verringerung der Dosis von einer oder von beiden Substanzen in Betracht gezogen werden.

In Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tapentadol in Kombination mit serotoninerger Arzneimitteln wie z. B. selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Symptome eines Serotonin-Syndroms können z. B. Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonie und Diarrhö sein. Das Absetzen der serotoninerger Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach Art und Schwere der Symptome.

Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Behandlung mit Palexia retard und gemischten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen μ -Opioid-Agonisten (wie Buprenorphin) vor. Theoretisch kann genau wie mit reinen μ -Opioid-Agonisten der analgetische Effekt von Palexia retard unter diesen Umständen reduziert sein. Daher sollte Palexia retard mit diesen Arzneimitteln nur mit Vorsicht kombiniert werden.

Die Elimination von Tapentadol läuft hauptsächlich über die Konjugation mit Glucuronsäure, die über Uridin-Diphosphat-Transferase (UGT) und dabei vor allem über die Isoformen UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 vermittelt wird. Daher kann eine gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren dieser Isoenzyme zu einer erhöhten systemischen Exposition von Tapentadol führen. Interaktionsstudien mit Wirkstoffen, die die Glucuronidierung beeinflussen könnten (Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Naproxen und Probenecid), zeigten keine klinisch relevante Wirkung auf die Serumkonzentration von Tapentadol (siehe Abschnitt 5.2). Interaktionsstudien mit Wirkstoffen, die einen Einfluss auf die Absorption von Tapentadol haben können (Omeprazol und Metoclopramid), zeigten keine klinisch relevante Wirkung auf die Serumkonzentration von Tapentadol (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die mit Tapentadol behandelt werden, sollte der Beginn oder das Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit starken Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) mit Vorsicht durchgeführt werden, weil das zu einer veränderten Wirksamkeit führen beziehungsweise das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tapentadol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogene Wirkung nachweisen können. Es wurden jedoch eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität bei Dosierungen beobachtet, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten.

Wirkungen auf die postnatale Entwicklung wurden bereits beim mütterlichen NOAEL beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Palexia retard sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Wehen und Entbindung

Der Einfluss von Tapentadol auf Wehen und Entbindung beim Menschen ist unbekannt. Die Anwendung von Palexia retard bei Frauen während und unmittelbar vor den Wehen und der Entbindung wird nicht empfohlen. Aufgrund des

μ -Opioidrezeptor-Agonismus von Tapentadol sollten Neugeborene, deren Mütter Tapentadol eingenommen haben, hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden.

Stillzeit

Es gibt keine Information über die Ausscheidung von Tapentadol in die menschliche Milch. Aus Studien mit neugeborenen Ratten, die von den mit Tapentadol behandelten Muttertieren gestillt wurden, konnte geschlossen werden, dass Tapentadol über die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Daher kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Palexia retard sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Palexia retard kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es eine dämpfende Wirkung auf die Funktion des zentralen Nervensystems haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist vor allem zu Beginn der Behandlung, bei Änderung der Dosis sowie in Verbindung mit Alkohol oder Beruhigungsmitteln zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollten informiert werden, ob das Fahren und das Bedienen von Maschinen erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten in placebokontrollierten Studien mit Palexia retard auftraten, waren vorwiegend von geringer bis mäßiger Schwere. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem (Übelkeit, Schwindel, Verstopfung, Kopfschmerzen und Somnolenz).

Die nachfolgende Tabelle führt Nebenwirkungen auf, die in klinischen Studien mit Palexia retard beobachtet wurden. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(> 1/10)
Häufig	(> 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(> 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(> 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt abschätzbar)	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

NEBENWIRKUNGEN

Organsystem	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit	Gewichtsverlust	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, depressive Stimmung, Schlafstörungen, Nervosität, Ruhelosigkeit	Desorientiertheit, Verwirrtheitszustand, Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen, abnorme Träume, euphorische Stimmung	Arzneimittelabhängigkeit, abnormes Denken

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz	Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen	Vermindertes Bewusstsein, Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens, mentale Beeinträchtigung, Synkope, Sedierung, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Hypästhesie, Parästhesie	Krampfanfall, Präsynkope, Koordinationsstörungen
Augenerkrankungen			Sehstörungen	
Herzkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz	
Gefäßerkrankungen		Erröten	Erniedrigter Blutdruck	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Verstopfung	Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie	Bauchbeschwerden	Gestörte Magenentleerung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Pollakisurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Funktionelle Sexualstörung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertemperaturveränderung, trockene Schleimhäute, Ödeme	Arzneimittelentzugssyndrom, Störungen des Befindens, Reizbarkeit	Trunkenheitsgefühl, Entspannung

Klinische Studien, die mit Palexia retard an Patienten über einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr durchgeführt wurden, gaben nach plötzlichem Absetzen des Arzneimittels nur einen geringen Hinweis auf Entzugssymptome. Wenn diese auftraten, waren sie in der Regel nur leicht ausgeprägt. Dennoch sollten die behandelnden Ärzte aufmerksam auf Entzugssymptome achten (siehe Abschnitt 4.2) und die Patienten bei Auftreten entsprechend behandeln.

Das Risiko von suizidalen Gedanken und Selbstmorden ist bekanntlich erhöht bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden. Zusätzlich werden Stoffe mit ausgeprägter Wirkung auf das monoaminerge System mit einem erhöhten Selbstmordrisiko bei Patienten, die unter Depressionen leiden, in Verbindung gebracht, besonders zu Beginn einer Behandlung. Für Tapentadol zeigten die Ergebnisse klinischer Studien und Berichte von der Anwendung nach der Zulassung kein solches erhöhtes Risiko.

4.9 Überdosierung

Erfahrungen bei Menschen

Hinsichtlich einer Überdosierung von Tapentadol liegen sehr begrenzte Erfahrungen vor. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass nach einer Intoxikation mit Tapentadol ähnliche Symptome wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika mit μ -Opioidrezeptor-Agonismus zu erwarten sind. Prinzipiell umfassen diese Symptome bezogen auf die klinische Situation insbesondere Miosis, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Krämpfe und Atemdepression bis hin zum Atemstillstand.

Vorgehen bei Überdosierung

Bei einer Überdosierung sollten vornehmlich durch den μ -Opioidagonismus hervorgerufene Symptome behandelt werden.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Tapentadol müssen vorrangig die Atemwege frei gemacht werden. Anschließend muss eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung eingeleitet werden.

Reine Opioidrezeptor-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Antidote bei der durch Opioidüberdosierung bedingten Atemdepression. Die nach einer Überdosierung entstehende Atemdepression kann länger als die Wirkung des Opioidrezeptor-Antagonisten anhalten. Die Verabreichung eines Opioidrezeptor-Antagonisten ersetzt nach einer Opioidüberdosierung nicht die kontinuierliche Überwachung der Atemwege, der Atmung und des Kreislaufs. Bei suboptimalem oder nur kurzzeitigem Ansprechen auf einen Opioidrezeptor-Antagonisten sollte nach Vorgaben des jeweiligen Herstellers eine zusätzliche Dosis eines Antagonisten (z. B. Naloxon) verabreicht werden.

Eine Entgiftung des Gastrointestinaltrakts kann hilfreich sein, um nicht absorbierten Wirkstoff zu entfernen. Diese kann mit Aktivkohle oder über eine Magenspülung innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme erfolgen. Vor der Entgiftung muss die Atmung sichergestellt sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; andere Opiode
ATC-Code: N02AX06

Tapentadol ist ein starkes Analgetikum mit Eigenschaften eines μ -agonistischen Opioids und zusätzlich eines Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmers. Tapentadol entwickelt seine analgetische Wirkung direkt ohne pharmakologisch aktive Metabolite.

Tapentadol erwies sich in präklinischen Modellen für nozizeptive, neuropathische, viszerale und entzündliche Schmerzen als wirksam. Die Wirksamkeit von Tapentadol wurde in klinischen Studien mit Tapentadol Retardtabletten bei nozizeptiven und neuropathischen chronischen Schmerzzuständen verifiziert. Bei Studien zu Schmerzen aufgrund von Arthrose und chronischen Schmerzen des unteren Rückens konnte eine ähnliche analgetische Wirksamkeit von Tapentadol wie bei einem starken Opioid gezeigt werden, das als Vergleichssubstanz eingesetzt wurden. Bei einer Studie zur schmerzhaften diabetischen peripheren Neuropathie war Tapentadol gegenüber dem Placebo, das als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde, überlegen.

Für die Behandlung von Tumorschmerzen liegen zurzeit nur begrenzt Daten vor. Daher gibt es gegenwärtig keine ausreichenden Daten, um eine Empfehlung in diesem Zusammenhang auszusprechen.

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System: In einer QT-Studie am Menschen konnte auch nach wiederholter Gabe therapeutischer und supratherapeutischer Tapentadol-Dosen keine Wirkung auf das QT-Intervall nachgewiesen werden. In ähnlicher Weise hatte Tapentadol keinen relevanten Einfluss auf andere EKG-Parameter (Herzfrequenz, PR-Intervall, QRS-Dauer, T-Wellen- oder U-Wellen-Morphologie).

Kinder und Jugendliche

Die europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zum Einreichen von Studienergebnissen mit Palexia retard in allen pädiatrischen Gruppen bei chronischen Schmerzen aufgeschoben. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einfachdosis (nüchtern) von Palexia retard liegt bei ungefähr 32 % aufgrund des extensiven First-Pass-Metabolismus.

Maximale Serumkonzentrationen von Tapentadol wurden zwischen 3 und 6 Stunden nach Einnahme der Retardtabletten beobachtet.

Dosisproportionale Anstiege der AUC (der relevanteste Parameter für retardierte Formulierungen) wurde nach Einnahme der Retardtabletten über den therapeutischen Dosierungsbereich hinweg beobachtet.

Eine Studie mit mehreren Dosierungen zwischen 86 mg und 172 mg Tapentadol zweimal täglich als Retardtabletten zeigte eine Akkumulationsrate von ungefähr 1,5 für die aktive Muttersubstanz, die in erster Linie durch das Dosierungsintervall und die apparente Halbwertszeit von Tapentadol bestimmt wurde.

Effekte durch Nahrungsmittel

Die AUC und C_{max} nahmen um 8 % beziehungsweise 18 % zu, wenn die Retardtabletten nach einem kalorienreichen Frühstück mit hohem Fettgehalt verabreicht wurden. Dem wurde keine klinische Relevanz beigemessen, da es innerhalb der normalen interpersonellen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Tapentadol liegt.

Palexia retard kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Tapentadol wird im gesamten Körper verteilt. Nach der intravenösen Applikation beträgt das Verteilungsvolumen (V) für Tapentadol 540 +/- 98 l. Die Serumproteinbindung ist niedrig und beträgt ca. 20 %.

Metabolismus und Elimination

Bei Menschen besteht ein ausgeprägter Metabolismus von Tapentadol.

Ungefähr 97 % der Muttersubstanz werden metabolisiert. Der wichtigste Stoffwechselweg bei Tapentadol besteht in der Konjugation mit Glucuronsäure zu Glucuroniden. Nach oraler Anwendung werden ungefähr 70 % der Dosis als konjugierte Form in den Urin ausgeschieden (55 % als Glucuronid und 15 % als Sulfat von Tapentadol). Uridin-Diphosphat-Glucuronyl-Transferase (UGT) ist das primäre an der Glucuronidierung beteiligte Enzym (hauptsächlich UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 Isoformen). Insgesamt werden 3 % der aktiven Substanz in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden. Tapentadol wird zusätzlich durch CYP2C9 und CYP2C19 zu N-Desmethyl-Tapentadol (13 %) und durch CYP2D6 zu Hydroxy-Tapentadol (2 %) metabolisiert. Diese werden durch Konjugation weiter verstoffwechselt. Daher ist der durch das Cytochrom-P450-System vermittelte Wirkstoffmetabolismus weniger bedeutend als die Phase-2-Konjugation.

Keiner der Metabolite ist an der analgetischen Wirkung beteiligt.

Tapentadol und seine Metabolite werden fast ausschließlich (99 %) über die Nieren ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt nach oraler Gabe durchschnittlich 4 Stunden. Die Gesamt-Clearance beträgt 1530 +/- 177 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Die mittlere Exposition (AUC) gegenüber Tapentadol war bei älteren Patienten (65-78 Jahre) ähnlich wie bei jungen Erwachsenen (19-43 Jahre). In der älteren Patientengruppe war die mittlere C_{max} um 16 % niedriger als bei jungen Erwachsenen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die AUC- und C_{max}-Werte von Tapentadol waren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Nierenfunktion (von normal bis stark eingeschränkt) vergleichbar. Im Gegensatz dazu wurde bei zunehmender Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Exposition (AUC) gegenüber Tapentadol-O-Glucuronid beobachtet. Bei Patienten mit leicht, mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die AUC von Tapentadol-O-Glucuronid 1,5-, 2,5- beziehungsweise 5,5-fach höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kam es nach Anwendung von Tapentadol im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion zu einer höheren Exposition gegenüber Tapentadol und zu höheren Serumspiegeln. Das Verhältnis der pharmakokinetischen Parameter für Tapentadol in der Gruppe mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion betrug im Vergleich zur Gruppe mit normaler Leberfunktion 1,7 beziehungsweise 4,2 für die AUC; 1,4 beziehungsweise 2,5 für C_{max} und 1,2 beziehungsweise 1,4 für t_{1/2}. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Rate der Tapentadol-O-Glucuronid-Bildung niedriger.

Pharmakokinetische Interaktionen

Tapentadol wird in erster Linie über die Phase-2-Glucuronidierung metabolisiert und nur ein kleiner Teil über oxidative Phase-1-Stoffwechselwege.

Da die Glucuronidierung ein System mit hoher Kapazität und niedriger Affinität ist, das auch im Krankheitsfall nicht leicht zu sättigen ist, und die therapeutischen Wirkstoffkonzentrationen im Allgemeinen deutlich unterhalb der Konzentrationen liegen, die für eine potenzielle Hemmung der Glucuronidierung notwendig sind, ist die Wahrscheinlichkeit klinisch relevanter Wechselwirkungen durch den Phase-2-Metabolismus sehr gering. Im Rahmen von Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Paracetamol, Naproxen, Acetylsalicylsäure und Probenecid wurde ein möglicher Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Glucuronidierung von Tapentadol untersucht. Die Studien mit den Wirkstoffen Naproxen (500 mg zweimal täglich für zwei Tage) und Probenecid (500 mg zweimal täglich für zwei Tage) zeigten einen Anstieg der AUC von Tapentadol um 17 % beziehungsweise um 57 %. Insgesamt konnte in diesen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Serumkonzentrationen von Tapentadol beobachtet werden.

Zusätzlich wurden Studien zur Wechselwirkung von Tapentadol mit Metoclopramid und Omeprazol durchgeführt, um einen möglichen Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Resorption von Tapentadol zu untersuchen. Auch diese Studien zeigten keine klinisch relevante Wirkung auf die Serumkonzentrationen von Tapentadol.

In-vitro-Studien zeigten weder einen hemmenden noch einen induzierenden Einfluss von Tapentadol auf Cytochrom-P450-Enzyme. Deshalb sind klinisch relevante Interaktionen, die durch das Cytochrom-P450-System vermittelt werden, unwahrscheinlich.

Die Plasmaproteinbindung von Tapentadol ist gering (ungefähr 20 %). Daher ist die Wahrscheinlichkeit für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen durch Verdrängung aus der Proteinbindungsstelle gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tapentadol zeigte keine Genotoxizität bei Bakterien im Ames-Test. Widersprüchliche Ergebnisse wurden in einem In-vitro-Chromosomenaberrationstest beobachtet, nach Wiederholung dieses Tests waren die Ergebnisse allerdings eindeutig negativ. In vivo war Tapentadol nach Bestimmung der beiden Endpunkte der Chromosomenaberration und der außerplanmäßigen DNA-Synthese, die beide mit der maximal zu tolerierenden Dosis durchgeführt wurden, nicht genotoxisch. Langzeitstudien bei Tieren zeigten kein potenzielles kanzerogenes Risiko, das von Bedeutung für den Menschen ist.

Tapentadol hat keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten, allerdings war die In-utero-Überlebensrate bei hohen Dosen reduziert. Es ist nicht bekannt, ob diese Wirkung durch das Männchen oder das Weibchen verursacht wurde. Tapentadol zeigte keine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen nach intravenöser und subkutaner Exposition. Allerdings wurde eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität nach Anwendung von Dosierungen, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten, beobachtet. Nach intravenöser Gabe bei Ratten wurde eine verminderte In-utero-Überlebensrate beobachtet. Tapentadol führte bei Ratten zu einer erhöhten Mortalität der F1-Jungtiere, die zwischen Tag 1 und Tag 4 post partum, direkt über die Milch Dosen ausgesetzt wurden, die keine Toxizität bei den Muttertieren hervorriefen. Es wurden keine neurologisch bedingten Verhaltensänderungen festgestellt.

Die Ausscheidung über die Muttermilch wurde bei gesäugten Rattenjungtieren, deren Mütter mit Tapentadol behandelt wurden, untersucht. Die Jungtiere wurden dosisabhängig Tapentadol und Tapentadol-O-Glucuronid ausgesetzt. Die Untersuchung ergab, dass Tapentadol über die Muttermilch ausgeschieden wird.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gemäß der aktuellen Zusammensetzung der Importarzneimittel aus Dänemark mit den Zulassungsnummern 45154, 45155, 45156, 45157, 45158.

Tablettenkern:

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug:

Palexia retard 50 mg
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Macrogol 6000
Polypropylenglycol
Titandioxid (E 171)

Palexia retard 100 mg zusätzlich
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Palexia retard 150 mg zusätzlich
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Palexia retard 200 mg zusätzlich
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Palexia retard 250 mg zusätzlich
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in Dänemark festgelegten Haltbarkeitsdauer.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Entsprechend den Zulassungen in Dänemark. Keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium/Papier/PET-Blisterpackungen
Packungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten.

PVC/PVDC-Aluminium/Papier/PET perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen
Klinikpackungen mit 14 x 1 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

PB Pharma GmbH
Lise-Meitner-Straße 10
40670 Meerbusch
Tel.: 0 21 59 / 91 44 70
Fax: 0 21 59 / 91 44 45

Mitvertreiber:

MPA Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str. 11
22946 Trittau

EMRA-MED Arzneimittel GmbH
Otto-Hahn-Str. 11
22946 Trittau

Abpackung, Kennzeichnung und Freigabe:

PS Pharma Service GmbH
Lise-Meitner-Straße 10
40670 Meerbusch

Hersteller:

Grünenthal GmbH
52099 Aachen

F 8. Zulassungsnummern

9. Datum der Erteilung der Zulassung

10. Stand der Information

September 2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.