

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palexia® 50 mg – Filmtabletten
Palexia® 75 mg – Filmtabletten
Palexia® 100 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Palexia 50 mg

Jede Filmtablette enthält 58,24 mg Tapentadolhydrochlorid entsprechend 50 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Palexia 50 mg enthält 24,7 mg Lactose.

Palexia 75 mg

Jede Filmtablette enthält 87,36 mg Tapentadolhydrochlorid entsprechend 75 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Palexia 75 mg enthält 37,1 mg Lactose.

Palexia 100 mg

Jede Filmtablette enthält 116,48 mg Tapentadolhydrochlorid entsprechend 100 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Palexia 100 mg enthält 49,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Palexia 50 mg

Weißer, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 7 mm, auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H6“ gekennzeichnet.

Palexia 75 mg

Blassgelbe, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8 mm, auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H7“ gekennzeichnet.

Palexia 100 mg

Blassrosafarbene, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 9 mm, auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H8“ gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Palexia ist indiziert für die Behandlung mäßig starker bis starker akuter Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung ist individuell dem Schweregrad der zu behandelnden Schmerzen, der bisherigen Behandlungserfahrung und der Möglichkeit, den Patienten zu überwachen, anzupassen.

Patienten beginnen die Behandlung mit einer Einzeldosis von 50 mg Tapentadol als Filmtablette, die alle 4 bis 6 Stunden einzunehmen ist. Höhere Initialdosen können je nach Schmerzintensität und vorausgegangener Therapie des Patienten notwendig sein.

Am ersten Tag der Behandlung kann bereits 1 Stunde nach der ersten Dosis eine weitere eingenommen werden, wenn keine Kontrolle des Schmerzes erreicht wird. Anschließend wird die Dosis individuell so eingestellt, dass eine adäquate Analgesie erreicht wird und die Nebenwirkungen unter engmaschiger Überwachung des verschreibenden Arztes minimiert werden. Eine Initialdosis von mehr als 700 mg Tapentadol am ersten Tag und eine Erhaltungsdosis von mehr als 600 mg Tapentadol täglich wurden nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

Dauer der Behandlung

Die Filmtabletten sind für akute Schmerzsituationen gedacht. Falls eine längere Behandlung abzusehen ist oder notwendig wird und eine effektive Schmerzlinderung ohne intolerabler Nebenwirkungen mit Palexia erreicht wurde, sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, den Patienten auf eine Therapie mit Retardtabletten (Palexia retard) umzustellen.

Wie bei allen symptomatischen Behandlungen muss eine Fortführung der Therapie mit Tapentadol regelmäßig erneut überprüft werden.

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 ausschleichen 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 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 mit Vorsicht angewendet und die Behandlung initial mit der kleinsten erhältlichen Dosisstärke, z. B. 50 mg Tapentadol als Filmtablette, begonnen werden. Die Einnahme soll nicht häufiger als einmal alle 8 Stunden erfolgen. Zu Beginn einer Therapie wird eine tägliche Dosis von mehr als 150 mg Tapentadol als Filmtablette nicht empfohlen. Die weitere Behandlung sollte eine Analgesie aufrechterhalten bei einer akzeptablen Verträglichkeit, was entweder durch eine Verkürzung oder durch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Palexia wurde an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Daher wird eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (Patienten ab 65 Jahren)

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Palexia wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht nachgewiesen. Daher wird die Anwendung von Palexia in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Palexia ist zum Einnehmen bestimmt.

Palexia ist mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Palexia kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Palexia ist kontraindiziert

- bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Tapentadol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Palexia kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z.B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese. Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z.B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Risiko der gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Palexia und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht, für die keine alternative Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Behandlung von Palexia zusammen mit sedierenden Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte eine Dosisreduktion der Arzneimittel in Betracht gezogen werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression oder Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ggf. ihre Bezugspersonen zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Atemdepression

Bei hoher Dosierung oder bei Patienten, die empfindlich auf μ -Opioidrezeptor-Agonisten reagieren, kann Palexia zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund sollte Palexia bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ sollten Nicht- μ -Opioidrezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Palexia 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

Es wird empfohlen, Palexia nicht bei Patienten anzuwenden, 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 sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Palexia wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Palexia wird jedoch – wie andere Analgetika mit μ -opioidagonistischer Wirkung – bei Patienten mit einem Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergeht, nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, kann Tapentadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden mit Palexia 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 sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2), besonders zu Beginn der Behandlung. Palexia 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 sollte bei Patienten mit Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, darunter zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko einer ZSA in Abhängigkeit von der Dosierung. Bei Patienten mit ZSA ist eine Reduzierung der Opioid-Gesamtdosis in Betracht zu ziehen.

Gemischte Opioid-Agonisten/Antagonisten

Vorsicht ist geboten, wenn man Palexia mit gemischten μ -Opioid-Agonisten/Antagonisten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen μ -Opioid-Agonisten (wie Buprenorphin) kombiniert. Bei Patienten mit einer Erhaltungstherapie mit Buprenorphin zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit, sollten alternative Behandlungsmöglichkeiten (wie z.B. zeitweises Absetzen von Buprenorphin) in Erwägung gezogen werden, wenn eine Anwendung von vollen μ -Agonisten (wie Tapentadol) bei akuten Schmerzsituationen notwendig wird. Bei kombinierter Anwendung mit Buprenorphin wurden höhere Dosisanforderungen für volle μ -Rezeptoragonisten berichtet, und eine engmaschige Überwachung der Nebenwirkungen, wie Atemdepression, ist unter solchen Umständen erforderlich.

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

Palexia Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralwirkende Arzneimittel/Zentralnervensystem (ZNS)-Depressiva, einschließlich Alkohol und ZNS-dämpfende Betäubungsmittel

Die gleichzeitige Anwendung von Palexia und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen, die dämpfend auf das ZNS oder die Atmung wirken (andere Opiode, Antitussiva oder Substitutionsbehandlungen, Barbiturate, Antipsychotika, H1-Antihistaminika, Alkohol), erhöht aufgrund der zusätzlichen zentral dämpfenden Wirkung das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Wenn eine kombinierte Therapie aus Palexia und einem Arzneimittel, das die Atmung oder das ZNS dämpft, erwogen wird, sollte deshalb die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Gemischte Opioid-Agonisten/Antagonisten

Vorsicht ist geboten, wenn man Palexia mit gemischten μ -Opioid-Agonisten/Antagonisten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen μ -Opioid-Agonisten (wie Buprenorphin) kombiniert (siehe auch Abschnitt 4.4).

Palexia kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauflösende Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln erhöhen.

Es wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tapentadol in Kombination mit serotoninerger Arzneimitteln wie z.B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und trizyklischen Antidepressiva über ein Serotoninsyndrom berichtet. Ein Serotoninsyndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:

- Spontaner Klonus
- Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis
- Tremor und Hyperreflexie
- Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ und induzierbarer okulärer Klonus

Das Absetzen der serotoninerger Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach Art und Schwere der Symptome.

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 (z.B. Ketoconazol, Fluconazol, Meclofenaminsäure) zu einer erhöhten systemischen Exposition von Tapentadol führen (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.

Eine Behandlung mit Palexia soll 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, resultieren können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien konnten keine teratogene Wirkung nachweisen. Es wurden jedoch eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität bei Dosierungen beobachtet, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten (μ -opioid-bedingte Auswirkungen auf das Zentralnervensystem in Zusammenhang mit einer Dosierung über dem therapeutischen Bereich). Wirkungen auf die postnatale Entwicklung wurden bereits beim mütterlichen NOAEL beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Palexia darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung von Opioiden über einen längeren Zeitraum während der Schwangerschaft exponiert auch den Fötus. In der Folge kann das Neugeborene ein Neonatales Entzugssyndrom (NOWS) entwickeln. Das Neonatale Entzugssyndrom kann lebensbedrohlich sein, wenn es nicht erkannt und behandelt wird. Ein Antidot zur Behandlung des Neugeborenen sollte sofort verfügbar sein.

Wehen und Entbindung

Der Einfluss von Tapentadol auf Wehen und Entbindung beim Menschen ist unbekannt. Die Anwendung von Palexia 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 Muttermilch. Aus einer Studie mit neugeborenen Ratten, die von den mit Tapentadol behandelten Muttertieren gesäugt wurden, wurde geschlossen, dass Tapentadol in die Muttermilch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Daher kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Palexia wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Palexia auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Fertilitäts- und frühen Embryonalentwicklungsstudie wurden bei männlichen oder weiblichen Ratten keine Auswirkungen auf die Reproduktionsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Palexia kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, weil 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 jeder Dosisänderung, sowie im Zusammenhang mit dem Konsum von Alkohol oder Beruhigungsmitteln zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollten informiert werden, ob das Lenken von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die nachfolgende Tabelle listet Nebenwirkungen auf, die in klinischen Studien und nach Markteinführung mit Palexia beobachtet wurden. Die Reihung erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit. 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	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

NEBENWIRKUNGEN

Systemorgan- klassen	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Arzneimittelüberempfindlichkeit*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Verwirrheitszustand, Halluzinationen, Schlafstörungen, abnorme Träume	Depressive Stimmung, Desorientiertheit, Agitiertheit, Nervosität, Ruhelosigkeit, euphorische Stimmung	Abnormes Denken	Delirium**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz	Tremor	Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens, Präsynkope, Sedierung, Ataxie, Dysarthrie, Hypästhesie, Parästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktionen	Krampfanfall, herabgesetztes Bewusstsein, Koordinationsstörungen	
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Herzkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz Palpitationen	Erniedrigte Herzfrequenz	
Gefäßerkrankungen		Erröten	Erniedrigter Blutdruck		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Atemdepression, verminderte Sauerstoffsättigung, Dyspnoe		
Erkrankungen des	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Diarrhö,	Bauchbeschwerden	Gestörte Magenentleerung	

Gastrointestinal-trakts		Dyspepsie, Mundtrockenheit			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelspasmen	Schweregefühl		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Pollakisurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertemperaturveränderung	Arzneimittelentzugssyndrom, Ödeme, Störungen des Befindens, Trunkenheitsgefühl, Reizbarkeit, Entspannung		
*Selten wurde nach Markteinführung über Fälle von Angioödem, anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischen Schock berichtet ** Post-Marketing-Fälle von Delirium wurden bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Krebs und fortgeschrittenem Alter beobachtet.					

Klinische Studien, die mit Palexia an Patienten über einen Zeitraum von bis zu 90 Tagen 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 Suiziden ist bekanntlich erhöht bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden. Zusätzlich werden Stoffe mit ausgeprägter Wirkung auf das monoaminerge System mit einem erhöhten Suizidrisiko 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem (Adresse siehe unten*) anzuzeigen.

* Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Erfahrungen bei Menschen hinsichtlich einer Überdosierung von Tapentadol sind sehr begrenzt. 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.

Behandlung

Bei einer Überdosierung sollten vornehmlich durch den μ -Opioidagonismus hervorgerufene Symptome behandelt werden. Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Tapentadol müssen vorrangig die Atemwege freigemacht 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; Opioide; andere Opioide

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 Filmtabletten bei nozizeptiven Schmerzzuständen einschließlich postoperativer orthopädischer und abdominaler Schmerzen genauso wie bei chronischen Schmerzen aufgrund von Arthrose der Hüfte oder der Knie verifiziert. Generell war der analgetische Effekt von Tapentadol bei nozizeptiven Schmerzstudien ähnlich dem, der bei einem starken Opioid als Vergleichssubstanz beobachtet wurde.

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 in allen pädiatrischen Gruppen bei mäßig starken bis starken akuten Schmerzen aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2. „Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen“).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Palexia wird Tapentadol schnell und vollständig resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einfachdosis (nüchtern) liegt bei ungefähr 32 % aufgrund des extensiven First-Pass-Metabolismus. Maximale Serumkonzentrationen von Tapentadol werden typischerweise etwa 1,25 Stunden nach Einnahme der Filmtabletten beobachtet. Dosisproportionale Anstiege der C_{\max} - und AUC-Werte von Tapentadol wurden nach Einnahme der Filmtabletten über den therapeutischen Dosierungsbereich hinweg beobachtet.

Eine Studie mit mehreren Dosierungen zwischen 75 mg und 175 mg Tapentadol als Filmtabletten (alle 6 Stunden) zeigte eine Akkumulationsrate zwischen 1,4 und 1,7 für die aktive Muttersubstanz und zwischen 1,7 und 2,0 für den Hauptmetaboliten Tapentadol-O-Glucuronid, die in erster Linie durch das Dosierungsintervall und die apparente Halbwertszeit von Tapentadol und seinen Metaboliten bestimmt wurde. Steady-State Serumkonzentrationen von Tapentadol wurden am zweiten Tag des Behandlungsschemas erreicht.

Effekte durch Nahrungsmittel

Die AUC und C_{\max} nahmen um 25 % beziehungsweise 16 % zu, wenn die Filmtabletten nach einem kalorienreichen Frühstück mit hohem Fettgehalt verabreicht wurden. Unter diesen Bedingungen wurde die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration um 1,5 Stunden verzögert. Auf Grundlage von Wirksamkeitsdaten, die zu frühen Zeitpunkten der Phase-II/III-Studien gewonnen wurden, scheint die Wirkung von Nahrung keine klinische Relevanz zu haben. Palexia kann mit und 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 %.

Biotransformation

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 Glucuronidierung.

Keiner der Metabolite ist an der analgetischen Wirkung beteiligt.

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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 Glucuronidierung metabolisiert und nur ein kleiner Teil über oxidative 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 Glucuronidierung 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 (μ -opioid-bedingte Auswirkungen auf das Zentralnervensystem in Zusammenhang mit einer Dosierung über dem therapeutischen Bereich). 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 in die Muttermilch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Palexia 50 mg

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium

Povidon K30

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

Palexia 75 mg

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium

Povidon K30

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

Eisenoxid gelb (E 172)

Eisenoxid rot (E 172)

Palexia 100 mg

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium

Povidon K30

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid schwarz (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 5, 10, 14, 20, 24,28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 und 100 Filmtabletten.

PVC/PVDC-Aluminium perforierte Einzeldosisblister

Packungen mit 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1 und 100x1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal Österreich GmbH
Mariahilfer Straße 123/TOP 341
1060 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Palexia 50 mg – Filmtabletten: 1-31061

Palexia 75 mg – Filmtabletten: 1-31062

Palexia 100 mg – Filmtabletten: 1-31063

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Februar 2012

Datum der letzten Verlängerung: 10. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig