

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Palexia retard 50 mg

Jede Retardtablette enthält 58,24 mg Tapentadolhydrochlorid entsprechend 50 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Palexia retard 50 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Palexia retard 100 mg

Jede Retardtablette enthält 116,48 mg Tapentadolhydrochlorid entsprechend 100 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Palexia retard 100 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Palexia retard 150 mg

Jede Retardtablette enthält 174,72 mg Tapentadolhydrochlorid entsprechend 150 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Palexia retard 150 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Palexia retard 200 mg

Jede Retardtablette enthält 232,96 mg Tapentadolhydrochlorid entsprechend 200 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Palexia retard 200 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Palexia retard 250 mg

Jede Retardtablette enthält 291,20 mg Tapentadolhydrochlorid entsprechend 250 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Palexia retard 250 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Palexia retard 50 mg

Weißer, 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

Blassgelber, 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.
- starker, chronischer Schmerzen bei Kindern über 6 Jahren und Jugendlichen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Erwachsene

Therapiebeginn

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit keine Opioidanalgetika einnehmen

Die Patienten beginnen die Behandlung mit einer Einzeldosis von 50 mg Tapentadol als Retardtablette, die zweimal täglich eingenommen wird.

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit Opioidanalgetika einnehmen

Wenn von Opioiden zu Palexia retard gewechselt und die Anfangsdosis gewählt wird, muss die Eigenschaften, die Art der Verabreichung 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 wird 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.

Gesamttagessdosen 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 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 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 muss 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 darf 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 muss 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 darf Tapentadol bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (Personen 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 Dosierungsempfehlung für Kinder richtet sich nach Alter und Körpergewicht.

Therapiebeginn

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit keine Opioidanalgetika einnehmen

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis unter 18 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis 1,5 mg pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Eine Anfangsdosis von 50 mg sollte dennoch nicht überschritten werden. Von den verfügbaren Tablettenstärken sollten entweder 25 mg oder 50 mg als Anfangsdosis in Betracht gezogen werden.

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit Opioidanalgetika einnehmen

Bei der Umstellung von Opioiden auf Palexia retard und der Wahl der Anfangsdosis sollten die Art des bisherigen Arzneimittels, die Verabreichung und die mittlere Tagesdosis berücksichtigt werden. Dies kann bei Patienten, die derzeit Opioide einnehmen, höhere Anfangsdosen von Palexia retard erfordern als bei Patienten, die vor Beginn der Therapie mit Palexia retard keine Opioide eingenommen hatten.

Einstellung und Erhaltungsdosis

Nach Beginn der Therapie sollte die Dosis unter strenger Aufsicht des verschreibenden Arztes individuell auf ein Niveau titriert werden, dass eine ausreichende Analgesie gewährleistet und Nebenwirkungen minimiert werden. Dosiserhöhungen von 25 mg für Patienten unter 40 kg Körpergewicht oder Dosiserhöhungen von 25 mg oder 50 mg für Patienten über 40 kg Körpergewicht sind erst nach mindestens 2 Tagen seit der letzten Dosiserhöhung vorzunehmen.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 3,5 mg pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Die verfügbaren Tablettenstärken sollten berücksichtigt werden, um die optimale Dosis innerhalb des vom verschreibenden Arzt allgemein empfohlenen Dosisbereichs (1,5 mg/kg bis 3,5 mg/kg) zu erreichen. Eine Gesamtdosis von 500 mg pro Tag, d. h. 250 mg alle 12 Stunden, sollte nicht überschritten werden. Einzelne Patienten haben gezeigt, dass sie von Dosen bis zu 1,0 mg/kg profitieren.

Therapieabbruch

Nach einem plötzlichen Abbruch der Behandlung mit Tapentadol können Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4 und 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

Palexia retard wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht, daher wird eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Palexia retard wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht, daher wird eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Palexia retard ist bei Kindern unter 6 Jahren noch nicht nachgewiesen worden. Daher wird die Anwendung von Palexia retard in dieser Gruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Palexia retard ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tablette 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.

Die leere Tablettenhülle der Tablette könnte nicht vollständig verdaut werden und so im Stuhl gesehen werden. Das sollte Ihnen keine Sorgen machen, da der Wirkstoff der Tablette bereits in Ihrem Körper aufgenommen wurde und was Sie sehen, nur die leere Hülle ist.

4.3 Gegenanzeigen

Palexia retard 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 retard 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.

Ärzte sollten nach wiederholter Gabe von Tapentadol auf Entzugserscheinungen achten und ein plötzliches Absetzen vermeiden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Palexia retard 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 retard 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 retard zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund muss Palexia retard bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ müssen Nicht- μ -Opioidrezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Palexia retard darf 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 darf 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 muss 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 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 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 muss 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 muss 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 angezeigt wenn man Palexia retard 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, müssen 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 voll μ -Rezeptoragonisten berichtet, und eine engmaschige Überwachung der Nebenwirkungen, wie Atemdepression, ist unter solchen Umständen erforderlich.

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

Kinder und Jugendliche

Für Kinder gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung von Palexia retard, mit folgenden zusätzlichen Berücksichtigungen:

Palexia retard wurde bei Kindern unter 6 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2), daher wird die Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Palexia retard wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas nicht systematisch untersucht. Daher sollten pädiatrische Patienten mit Adipositas umfassend überwacht und die empfohlene Höchstdosis nicht überschritten werden.

Palexia retard wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht, daher wird die Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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 retard und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen, die dämpfend auf das ZNS oder die Atmung wirken (andere Opioide, 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 retard 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 Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Gemischte Opioid-Agonisten/Antagonisten

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

Palexia retard 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-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und trizyklische Antidepressiva 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, muss 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 retard muss 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 Noradrenalinspiegel 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 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 (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 retard 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 Gegenmittel 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 retard bei Frauen während und unmittelbar vor den Wehen und der Entbindung wird nicht empfohlen. Aufgrund des μ -Opioidrezeptor-Agonismus von Tapentadol müssen 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 gesäugt wurden, wurde geschlossen, dass Tapentadol über die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Daher kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Palexia retard darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Palexia retard 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 retard 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, wenn irgendwelche Änderungen der Dosis auftreten, sowie in Verbindung mit der Anwendung von Alkohol oder Beruhigungsmitteln zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten müssen 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 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 und nach Markteinführung mit Palexia retard beobachtet wurden. Die Reihung erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ 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	
Gefäßkrankungen		Erröten	Erniedrigter Blutdruck		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Atemdepression, verminderte Sauerstoffsättigung, Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Bauchbeschwerden	Gestörte Magenentleerung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen	Schweregefühl		

Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Pollakisurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körper-temperatur-veränderung	Arzneimittelentzugs-syndrom, Ödeme, Störungen des Befindens, Trunkenheitsgefühl, Reizbarkeit, Entspannung		
*Selten wurde nach Markteinführung über Fälle von Angiödem, 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 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 müssen 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/>

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen, die mit Palexia retard behandelt werden, die gleichen sind wie bei Erwachsenen, die mit Palexia retard behandelt werden. In der abgeschlossenen pädiatrischen Studie wurden für keine der untersuchten Altersuntergruppen neue Sicherheitsprobleme festgestellt. Es liegen nur begrenzte Daten aus klinischen Studien zu Entzugssymptomen bei Kindern vor, die die Retard-Formulierung von Tapentadol anwenden.

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 müssen 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 muss 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, sowohl bei nicht-malignen nozizeptiven und neuropathischen chronischen Schmerzzuständen als auch bei chronischen tumorbedingten Schmerzen, 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 wurde. Bei einer Studie zur schmerzhaften diabetischen peripheren Neuropathie war Tapentadol gegenüber dem Placebo, das als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde, überlegen.

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 Erweiterung der Indikation auf Kinder > 6 Jahre basiert auf der Simulation des popPK-Modells. Die Dosisempfehlung bei Kindern ergibt die gleiche Tapentadol-Exposition wie bei Erwachsenen. Eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Nicht-Unterlegenheitsstudie (KF5503/66) wurde an 69 Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren durchgeführt, die unter starken Schmerzen litten, die voraussichtlich mindestens 14 Tage lang eine Opioidbehandlung erfordern würden. 45 dieser Kinder wurden in die Tapentadol retard Gruppe randomisiert. Die Kinder wurden während eines 14-tägigen

Behandlungszeitraums mit gewichtsangepassten Dosen zwischen 25 mg und 250 mg Tapentadol retard zweimal täglich oder äquivalenten Dosen des Vergleichs Arzneimittels behandelt. Das Sicherheitsprofil von Tapentadol retard bei diesen Kindern war vergleichbar mit dem Vergleichsmedikament und ähnelte dem Sicherheitsprofil, das bei mit Tapentadol retard behandelten Erwachsenen beobachtet wurde.

Post-marketing Daten

Zwei Post-Marketing Studien wurden durchgeführt, um den praktischen Einsatz von Tapentadol zu untersuchen. Die Wirksamkeit von Tapentadol Retardtabletten wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit Patienten, die an Rückenschmerzen mit einer neuropathischen Komponente leiden (KF5503 / 58), verifiziert. Die Reduzierung der durchschnittlichen Schmerzintensität war in der Tapentadol Behandlungsgruppe ähnlich zur Vergleichsbehandlungsgruppe, welche eine Kombination von Tapentadol Retardtabletten und Pregabalin erhalten hatte.

In einer open-label, multizentrischen, randomisierten Studie mit Patienten welche an schweren chronischen Rückenschmerzen mit einer neuropathischen Komponente leiden (KF5503 / 60), war die Anwendung von Tapentadol Retardtabletten mit einer signifikanten Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität verbunden.

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 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. Steady-State Serumkonzentration von Tapentadol wurden am zweiten Tag des Behandlungsschemas erreicht.

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 %.

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 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 4,5 - 6 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.

Kinder und Jugendliche

Resorption

Unter Verwendung einer gewichtsangepassten Dosierung lagen die mittleren Serumkonzentrationen von Tapentadol, die bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, im Bereich der Konzentrationen, die bei erwachsenen Probanden beobachtet wurden.

Effekte durch Nahrungsmittel

Eine spezielle Studie zur Wirkung von Nahrungsmitteln wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht durchgeführt. In der Phase-II/III-Studie an Kindern und Jugendlichen wurde Palexia retard unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht.

Basierend auf Wirksamkeitsdaten, die während der Studie bei Kindern und Jugendlichen erhoben wurden, scheint der Nahrungsmittelleffekt keine klinische Relevanz zu haben. Palexia retard kann mit oder ohne Nahrung verabreicht werden.

Verteilung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug das mittlere (\pm SD) scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) von Tapentadol nach oraler Verabreichung von Tapentadol-retard-Tabletten in der Pädiatrie 528 l (\pm 227 l) für Kinder im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren und 795 l (\pm 220 l) für Kinder im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren.

Biotransformation

Bei Menschen ab einem Alter von 5 Monaten ist der Metabolismus von Tapentadol umfangreich.

Elimination

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug die mittlere (\pm SD) scheinbare orale Clearance (CL/F) von Tapentadol nach oraler Verabreichung von Tapentadol-retard-Tabletten bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren 135 l/h (\pm 51 l/h) und 180 l/h (\pm 45 l/h) für Kinder im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Palexia retard wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nicht untersucht.

Pharmakokinetische Interaktionen

Es wurden keine speziellen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

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 über die Muttermilch ausgeschieden wird.

Junge Ratten wurden vom 6. Bis zum 90. Tag nach der Geburt behandelt, was den Entwicklungszeitraum abdeckte, der beim Menschen dem Säuglingsalter, der Kindheit und der Jugend entspricht. Während der ersten 3 Tage der Behandlung wurde bei Dosen von ≥ 25 mg/kg/Tag eine numerisch höhere Mortalität beobachtet, wobei die Tapentadol-Plasmaexposition auf dem niedrigsten beobachteten Nebenwirkungsniveau (LOAEL) lag, das mit der vorhergesagten klinischen Plasmaexposition bei Kindern vergleichbar war. Tapentadol wurde von Welpen, die älter als 10 Tage waren, gut vertragen. Es gab keine behandlungsbedingten klinischen Anzeichen, Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme, die Entwicklung vor dem Absetzen oder die Fortpflanzungsentwicklung, das Wachstum langer Knochen, die motorische Aktivität, das Verhalten oder das Lernen und das Gedächtnis. Organgewichte und makroskopische oder mikroskopische Auswertung zeigten keine behandlungsbedingten Veränderungen. Tapentadol hatte keinen Einfluss auf die Parameter der sexuellen Entwicklung, Paarung oder Trächtigkeit der behandelten Tiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Palexia retard 50 mg

Tablettenkern:

Hypromellose

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Talkum

Macrogol

Propylenglycol

Titandioxid (E 171)

Palexia retard 100 mg

Tablettenkern:

Hypromellose

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Talkum

Macrogol

Propylenglycol

Titandioxid (E 171)

Eisenoxid gelb (E 172)

Palexia retard 150 mg

Tablettenkern:

Hypromellose

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Talkum

Macrogol

Propylenglycol

Titandioxid (E 171)

Eisenoxid gelb (E 172)

Eisenoxid rot (E 172)

Palexia retard 200 mg

Tablettenkern:

Hypromellose

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Talkum

Macrogol

Propylenglycol

Titandioxid (E 171)

Eisenoxid gelb (E 172)

Eisenoxid rot (E 172)

Palexia retard 250 mg

Tablettenkern:

Hypromellose

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Talkum

Macrogol

Propylenglycol

Titandioxid (E 171)

Eisenoxid gelb (E 172)

Eisenoxid rot (E 172)

Eisenoxid schwarz (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Palexia retard 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

PVC/PVDC-Aluminium/Papier/PET-Blisterverpackungen

Packungen 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 und 100 Retardtabletten.

PVC/PVDC-Aluminium/Papier/PET perforierte Einzeldosisblister

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den lokalen Vorschriften entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal Österreich GmbH
Mariahilfer Straße 123/TOP 341
1060 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr. - Palexia retard 50 mg – Retardtabletten: 1-31064

Z.Nr. - Palexia retard 100 mg – Retardtabletten: 1-31065

Z.Nr. - Palexia retard 150 mg – Retardtabletten: 1-31066

Z.Nr. - Palexia retard 200 mg – Retardtabletten: 1-31067

Z.Nr. - Palexia retard 250 mg – Retardtabletten: 1-31068

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

März 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig