GRÜNENTHAL

Palexia® retard Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palexia® retard 25 mg Retardtabletten
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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Palexia retard 25 mg
Jede Retardtablette enthält 29,12 mg Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu 25 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Palexia retard 25 mg enthält 1,3 mg Lactose.

Palexia retard 50 mg
Jede Retardtablette enthält 58,24 mg Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu 50 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Palexia retard 50 mg enthält 3,0 mg Lactose.

Palexia retard 100 mg
Jede Retardtablette enthält 116,48 mg Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu 100 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Palexia retard 100 mg enthält 3,0 mg Lactose.

Palexia retard 150 mg
Jede Retardtablette enthält 174,72 mg Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu 150 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Palexia retard 150 mg enthält 3,0 mg Lactose.

Palexia retard 200 mg
Jede Retardtablette enthält 232,96 mg Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu 200 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Palexia retard 200 mg enthält 3,0 mg Lactose.

Palexia retard 250 mg
Jede Retardtablette enthält 291,20 mg Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu 250 mg Tapentadol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Palexia retard 250 mg enthält 3,0 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Palexia retard 25 mg
Leicht braunorange, filmüberzogene, länglich geformte Tabletten (5,5 mm × 10 mm), auf einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der anderen Seite mit „H9" gekennzeichnet.

Palexia retard 50 mg
Weiße, filmüberzogene, länglich geformte Tabletten (6,5 mm × 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 × 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 × 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 × 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 × 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

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit Palexia retard sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit der Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, das Absetzen der Behandlung zu erwägen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit Palexia retard nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosierung sollte 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.

Behandlungsdauer
Palexia retard sollte nicht länger als nötig eingenommen werden.

Erwachsene

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, sollten die Art, die Anwendung und die mittlere Tagesdosis des vorhergehenden Arzneimittels 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 unter engmaschiger Überwachung des verschreibenden Arztes individuell so eingestellt werden, dass eine adäquate Analgesie erreicht wird und die Nebenwirkungen 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. Für die individuelle Dosierungseinstellung kann auch 25 mg Tapentadol als Retardtablette eingesetzt werden.
Gesamttagesdosen von Palexia retard von mehr als 500 mg Tapentadol wurden bisher nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen:

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, d. h. 25 mg Tapentadol als Retardtablette, begonnen werden. Die Einnahme soll nicht häufiger als einmal alle 24 Stunden erfolgen. 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 wird empfohlen, Tapentadol bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden (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 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 engmaschiger Überwachung des verschreibenden Arztes individuell so eingestellt werden, dass eine adäquate 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 nach der letzten Dosiserhöhung vorzunehmen.
Die empfohlene Höchstdosis beträgt 3,5 mg pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Die verfügbaren Tablettenstärken sollten nach Ermessen des verschreibenden Arztes in Erwägung gezogen werden, um eine optimale Dosis innerhalb des 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. Es hat sich gezeigt, dass einzelne Patienten von niedrigeren Dosen bis zu 1,0 mg/kg profitieren.

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 Tablettenmatrix der Tapentadol-Tablette könnte nicht vollständig verdaut worden sein und kann ggf. im Stuhl scheinbar unversehrt ganz oder teilweise wiedergefunden werden. Allerdings hat die Ausscheidung der Tablettenmatrix keine klinische Relevanz, da der Wirkstoff der Tablette bereits daraus aufgenommen wurde.

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-Opioid-Rezeptor-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, 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 wie Palexia retard können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu 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.
Vor Beginn der Behandlung mit Palexia retard und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.
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-Opioid-Rezeptor-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-Opioid-Rezeptor-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-Opioid-Rezeptor-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 Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks, herabgesetztem Bewusstsein oder komatöse Patienten. Analgetika mit μ-Opioid-Rezeptor-

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 wird jedoch – wie andere Analgetika mit μ-Opioid-Rezeptor-agonistischer Wirkung – für 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 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-Opioid-Rezeptor-Agonistenaktivität können zu Spasmen des Sphinkter Oddi führen. Palexia retard 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-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten
Palexia retard sollte nur mit Vorsicht mit gemischten μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Buprenorphin) kombiniert werden. Wenn durch akute Schmerzsituationen bei Patienten, die Buprenorphin zur Behandlung von Opioidabhängigkeit erhalten, die Behandlung mit reinen μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Tapentadol) notwendig wird, sollten Behandlungsalternativen (z. B. vorübergehende Unterbrechung der Buprenorphin Gabe) in Betracht gezogen werden. Nach Berichten ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Buprenorphin der Dosierungsbedarf von reinen μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten höher, und unter diesen Umständen ist eine engmaschige Überwachung von Nebenwirkungen wie Atemdepression notwendig.

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

Kinder und Jugendliche
Für Kinder gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung von Palexia retard. Folgendes ist zusätzlich zu beachten:

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 Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Gemischte Opioid-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten
Palexia retard sollte nur mit Vorsicht mit gemischten μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Buprenorphin) kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Palexia retard kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende 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 serotoninergen Arzneimitteln wie z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und trizyklischen Antidepressiva über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Ein Serotonin-Syndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:

- Spontaner Klonus
- Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphorese
- Tremor und Hyperreflexie
- Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur > 38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus

Das Absetzen der serotoninergen 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 und 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 retard sollte bei Patienten vermieden werden, die Monoaminooxidase-Hemmer (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.

Die gleichzeitige Anwendung von Palexia retard und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxanzien, Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tapentadol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogene Wirkung aufgezeigt. Es wurden jedoch eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität bei Dosierungen beobachtet, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten (μ-Opioid bezogene ZNS-Effekte, die in Zusammenhang mit der Dosierung oberhalb des therapeutischen Bereichs stehen). Wirkungen auf die postnatale Entwicklung wurden bereits bei einer Exposition beobachtet, die dem mütterlichen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) entsprach (siehe Abschnitt 5.3).
Palexia retard sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Eine Langzeitanwendung von Opioiden durch die Mutter 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 jederzeit 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-Opioid-Rezeptor-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 Tapentadol behandelten Muttertieren gestillt 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 sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Palexia retard auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung 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, 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, wenn die Dosis geändert wird sowie in Verbindung mit der Anwendung von 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, die in klinischen Studien mit Palexia retard und nach Markteinführung beobachtet wurden, auf. 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)

Siehe Tabelle auf Seite 5

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.

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Einnahme von Palexia retard kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger- Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 einer abgeschlossenen pädiatrischen Studie wurden für keine der untersuchten Altersuntergruppen neue Sicherheitsbedenken identifiziert. Es liegen nur begrenzt Daten aus klinischen Studien zu Entzugssymptomen bei Kindern vor, die die Retard-Formulierung von Tapentadol anwenden.

4.9 Überdosierung

Symptome
Hinsichtlich einer Überdosierung von Tapentadol bei Menschen liegen begrenzte Erfahrungen vor. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass nach einer Intoxikation mit Tapentadol ähnliche Symptome wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika mit μ-Opioid-Rezeptor-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, die tödlich sein können.

Behandlung
Bei einer Überdosierung sollten vornehmlich durch den μ-Opioid-Rezeptor-Agonismus 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 μ-Opioid-Rezeptor-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Antidote bei der durch Opioidüberdosierung bedingten Atemdepression. Die nach einer Überdosierung entstehende Atemdepression kann länger als die Wirkung des Opioid-Rezeptor-Antagonisten anhalten. Die Verabreichung eines Opioid-Rezeptor-Antagonisten ersetzt nach einer Opioidüberdosierung nicht die kontinuierliche Überwachung der Atemwege, der Atmung und des Kreislaufs. Bei suboptimalem oder nur kurzzeitigem Ansprechen auf einen Opioid-Rezeptor-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

NEBENWIRKUNGEN					
Organsystem	**Häufigkeit**				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
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	Delirium**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz	Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen	Verminderes Bewusstsein, Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens, mentale Beeinträchtigung, Synkope, Sedierung, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Hypästhesie, Parästhesie	Krampfanfall, Präsynkope, Koordinationsstörungen	
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Herzerkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz, Palpitationen		
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			Sexuelle Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertemperaturveränderung, trockene Schleimhäute, Ödeme	Arzneimittelentzugssyndrom, Störungen des Befindens, Reizbarkeit	Trunkenheitsgefühl, Entspannung	

***** Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von Angioödem, anaphylaktischen Reaktionen und anaphylaktischem Schock berichtet.
** Post-Marketing-Fälle von Delirium wurden bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Krebs und fortgeschrittenem Alter beobachtet.

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 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 wurden. 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 Extrapolation von Erwachsenendosierungen sowie einer Simulation eines populations-Pharmakokinetischen--Modells. Mit den Dosisempfehlungen für Kinder wird eine ähnliche Tapentadol-Exposition wie bei Erwachsenen erreicht.
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 Vergleichsarzneimittels 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. Das Sicherheitsprofil von Tapentadol Retard blieb in einer offenen Verlängerungsphase von bis zu einem Jahr mit 9 Kindern unverändert.

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 als schnell freisetzende Tabletten 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. Am zweiten Tag der Behandlung mit Tapentadol wurden Steady State Serumkonzentrationen 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 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 nach intravenöser Gabe beträgt 1530 +/– 177 ml/min. Die terminale Halbwertszeit beträgt nach oraler Gabe durchschnittlich 5 bis 6 Stunden.

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 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 Nahrungsmitteleffekt keine klinische Relevanz zu

haben. Palexia retard kann mit oder ohne Nahrung verabreicht werden.

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

Biotransformation
Ab einem Alter von 5 Monaten wird Tapentadol beim Menschen extensiv metabolisiert.

Elimination
Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug die mittlere (± SD) scheinbare orale Clearance (CL/F) von Tapentadol nach oraler Verabreichung von Tapentadol-retard-Tabletten bei Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren 135 l/h (± 51 l/h) und 180 l/h (± 45 l/h) für Kinder im Alter von 12 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, aber nach Wiederholung dieses Tests waren die Ergebnisse eindeutig negativ. *In vivo* war Tapentadol bei Bestimmung der beiden Endpunkte – Chromosomenaberration und außerplanmäßige DNA-Synthese – bei Untersuchungen bis zur maximal tolerierten Dosis 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, aber die *In-utero*-Überlebensrate war bei hohen Dosen reduziert. Es ist nicht bekannt, ob diese Wirkung über das Männchen oder das Weibchen verursacht wurde. Tapentadol zeigte keine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen nach intravenöser und subkutaner Exposition. Es wurde jedoch eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität nach Anwendung von Dosierungen, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten, beobachtet (μ-Opioid bezogene ZNS-Effekte, die in Zusammenhang mit der Dosierung oberhalb des therapeutischen Bereichs stehen). Nach intravenöser Gabe bei Ratten wurde eine verminderte *In-utero*-Überlebensrate beobachtet. Tapentadol führte bei Ratten bereits bei Dosierungen, die keine Toxizität bei den Muttertieren hervorriefen, zu einer erhöhten Mortalität von F_1-Jungtieren, die zwischen Tag 1 und Tag 4 post partum direkt über die Milch exponiert waren. Es wurden keine Wirkungen auf neurologische Verhaltensparameter festgestellt.

Die Ausscheidung über die Muttermilch wurde bei gesäugten Rattenjungtieren, deren Mütter mit Tapentadol behandelt wurden, untersucht. Die Jungtiere waren dosisabhängig Tapentadol und Tapentadol-O-Glucuronid ausgesetzt. Hieraus wird geschlossen, 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 Adoleszenz Jugend entspricht. Während der ersten 3 Behandlungstage wurde bei Dosen von ≥ 25 mg/kg/Tag (LOAEL = niedrigste Dosis, bei der eine toxische Wirkung nachgewiesen wurde) eine zahlenmäßig höhere Mortalitätsrate beobachtet, wobei die Tapentadol-Plasmaexposition mit der vorhergesagten klinischen Plasmaexposition bei Kindern vergleichbar war. Tapentadol wurde von Jungtieren, die älter als 10 Tage waren, gut vertragen. Es gab keine behandlungsbedingten klinischen Symptome, Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme, die Entwicklung vor dem Entwöhnen oder die Fortpflanzungsentwicklung, das Wachstum der Röhrenknochen, die motorische Aktivität, das Verhalten oder das Lernen und das Gedächtnis. Organgewichte und makroskopische oder mikroskopische Auswertungen zeigten keine behandlungsbedingten Veränderungen. Tapentadol hatte keinen Einfluss auf die sexuelle Entwicklung, Paarungs- oder Trächtigkeitsparameter der behandelten Tiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Palexia retard 25 mg:
Tablettenkern:
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Tablettenüberzug:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Palexia retard 50 mg:
Tablettenkern:
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Tablettenüberzug:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Polypropylenglycol

Palexia retard 100 mg:
Tablettenkern:
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Tablettenüberzug:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Polypropylenglycol
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

Palexia retard 150 mg:
Tablettenkern:
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Tablettenüberzug:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Polypropylenglycol
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Palexia retard 200 mg:
Tablettenkern:
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Tablettenüberzug:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Polypropylenglycol
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Palexia retard 250 mg:
Tablettenkern:
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Tablettenüberzug:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Polypropylenglycol
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Palexia retard 25 mg

2 Jahre.

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 25 mg

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen
Packungen mit 20, 24, 50, 54 und 100 Retardtabletten.

PVC/PVDC-Aluminium perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen
Klinikpackungen mit 14 × 1 Retardtablette.

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

PVC/PVDC-Aluminium/Papier/PET-Blisterpackungen
Packungen mit 20, 24, 50, 54 und 100 Retardtabletten.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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 GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen

Postanschrift:
Grünenthal GmbH
52099 Aachen

Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112
E-Mail: service@grunenthal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Palexia retard 25 mg Retardtabletten:
84738.00.00
Palexia retard 50 mg Retardtabletten:
76261.00.00
Palexia retard 100 mg Retardtabletten:
76262.00.00
Palexia retard 150 mg Retardtabletten:
76263.00.00
Palexia retard 200 mg Retardtabletten:
76264.00.00
Palexia retard 250 mg Retardtabletten:
76265.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Palexia retard 25 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:
07.05.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.07.2015

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
19.08.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

11/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt