

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palexia® 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Palexia® 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 4 mg Tapentadol (als Hydrochlorid).
1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Tapentadol (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose Lösung.
pH-Wert 3,5 bis 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Zu Beginn der Behandlung bekommt der Patient eine Einzeldosis von 50 mg Tapentadol als Lösung zum Einnehmen alle 4 bis 6 Stunden. Höhere Initialdosen können je nach Schmerzintensität und vorausgegangener Therapie des Patienten notwendig sein.

Am ersten Tag der Behandlung kann bereits 1 Stunde nach der ersten Dosis eine weitere eingenommen werden, wenn keine Kontrolle des Schmerzes erreicht wird. Anschließend wird die Dosis unter engmaschiger Überwachung des verschreibenden Arztes individuell so eingestellt werden, dass eine adäquate Analgesie erreicht wird und die Nebenwirkungen - minimiert werden.

Eine Initialdosis von insgesamt mehr als 700 mg Tapentadol am ersten Tag und eine Erhaltungsdosis von mehr als 600 mg Tapentadol täglich wurden nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

Therapiedauer

Die orale Lösung ist für die Behandlung akuter Schmerzen indiziert. Wenn eine längere Schmerzbehandlungsdauer voraussehbar ist oder notwendig wird und eine effektive Schmerzlinderung ohne Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen mit Palexia erreicht wurde, muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, den Patienten auf eine Therapie mit Palexia Retardtabletten umzustellen. Wie bei allen symptomatischen Behandlungen muss eine Fortführung der Therapie mit Tapentadol regelmäßig erneut überprüft werden.

Berechnungstabelle für Palexia **4 mg/ml** Lösung zum Einnehmen:

Verordnete Einzeldosis Tapentadol	Einzunehmendes Volumen (ml)
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

Berechnungstabelle für Palexia **20 mg/ml** Lösung zum Einnehmen:

Verordnete Einzeldosis Tapentadol	Einzunehmendes Volumen (ml)
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

Therapieabbruch

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden mit Palexia keine kontrollierten Wirksamkeitsstudien durchgeführt. Daher wird eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion muss Palexia mit Vorsicht angewendet und die Behandlung initial mit 25 mg Tapentadol als Lösung zum Einnehmen begonnen werden. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal alle 8 Stunden erfolgen. Zu Beginn einer Therapie wird eine tägliche Dosis von mehr als 150 mg Tapentadol nicht empfohlen. Die weitere Behandlung muss eine Analgesie aufrechterhalten bei einer akzeptablen Verträglichkeit, was entweder durch eine Verkürzung oder durch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Palexia wurde an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Daher wird empfohlen, Tapentadol bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden (siehe Abschnitte 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, muss die Dosis vorsichtig gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Palexia kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Palexia Lösung zum Einnehmen kann entweder unverdünnt oder verdünnt mit Wasser oder jedem anderen nicht alkoholischen Getränk eingenommen werden. In der Verpackung wird eine mit einem Adapter verbundene Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mitgeliefert, deren Verwendung empfohlen wird, um das exakt benötigte Volumen entsprechend der verordneten Einzeldosis von Tapentadol aus der Flasche zu entnehmen.

Palexia kann über enterale Sonden, z. B. nasogastrische oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) Sonden verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Palexia ist kontraindiziert

- bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Tapentadol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- in Situationen, in denen Arzneimittel mit μ -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

Missbrauchspotenzial und Sucht-/Abhängigkeitssyndrom

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

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

Atemdepression

Bei hoher Dosierung oder bei Patienten, die empfindlich auf μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten reagieren, kann Palexia zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund muss Palexia bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ müssen Nicht- μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Palexia 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 -Opioid-Rezeptor-Agonisten induzierte Atemdepression zu behandeln (siehe Abschnitt 4.9).

Schädelverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Palexia darf 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 muss bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Palexia wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Palexia wird jedoch – wie andere Analgetika mit μ -Opioid-Rezeptor-agonistischer Wirkung – für Patienten mit einem Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergeht, nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit leichter bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen zweifachen beziehungsweise viereinhalbfachen Anstieg bei systemischer Gabe verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Palexia muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2), besonders zu Beginn der Behandlung.

Palexia wurde an Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Aus diesem Grund wird eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Pankreas- und Gallenwegserkrankungen

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

Gemischte Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten

Palexia darf 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, müssen 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Gemischte Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten Palexia dürfen 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).

In Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tapentadol in Kombination mit serotoninerger Arzneimitteln wie z. B. selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Symptome eines Serotonin-

Syndroms können z. B. Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonie und Diarrhö sein. Das Absetzen der serotonergen 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, 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 muss bei Patienten vermieden werden, die Monoaminoxidase- 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr 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 darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Wehen und Entbindung

Der Einfluss von Tapentadol auf Wehen und Entbindung beim Menschen ist unbekannt. Die Anwendung von Palexia bei Frauen während und unmittelbar vor den Wehen und der Entbindung wird nicht empfohlen. Aufgrund des μ -Opioid-Rezeptor-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 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 darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Palexia kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, 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 müssen 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 auftraten, waren vorwiegend von geringer bis mäßiger Schwere. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem (Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, Schwindel und Kopfschmerzen).

Die nachfolgende Tabelle führt Nebenwirkungen, die nach Markteinführung von Palexia und in klinischen Studien beobachtet wurden, die mit einer anderen schnell freisetzenden Formulierung von Tapentadol (Palexia Filmtabletten) durchgeführt wurden, auf. Die Nebenwirkungen sind nach Klasse und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (> 1/10); Häufig (> 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100); Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

NEBENWIRKUNGEN

Organsystem	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel *
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Schlafstörungen, abnorme Träume	Depressive Stimmung, Desorientiertheit, Agitiertheit, Nervosität, Ruhelosigkeit, euphorische Stimmung	Anomales Denken
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	
Herzerkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz, Palpitationen	Erniedrigte Herzfrequenz
Gefäßerkrankungen		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		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	Urtikaria	

Unterhautzell- gewebes				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Muskelspasmen	Schweregefühl	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Pollakisurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertemperatur- veränderung	Arzneimittelentzugs- syndrom, Ödeme, Störungen des Befindens, Trunkenheitsgefühl, Reizbarkeit, Entspannung	
<i>* Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von Angioödem, anaphylaktischen Reaktionen und anaphylaktischem Schock berichtet.</i>				

Klinische Studien, die mit einer anderen schnell freisetzenden Formulierung mit Tapentadol (Palexia Filmtabletten) an Patienten über einen Zeitraum von bis zu 90 Tagen durchgeführt wurden, ergaben 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/>

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

Bei einer Überdosierung müssen 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 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; Opioide; andere Opioide

ATC-Code: N02AX06

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

Tapentadol erwies sich in präklinischen Modellen für nozizeptive, neuropathische, viszerale und entzündliche Schmerzen als wirksam. Die Wirksamkeit von Tapentadol wurde in klinischen Studien mit einer anderen schnell freisetzenen Formulierung mit Tapentadol (Palexia Filmtabletten) bei nozizeptiven Schmerzzuständen einschließlich postoperativer orthopädischer und abdominaler Schmerzen genauso wie bei chronischen Schmerzen aufgrund von Arthrose der Hüfte oder der Knie verifiziert. Generell war der analgetische Effekt von Tapentadol bei nozizeptiven Schmerzstudien ähnlich dem, der bei einem starken Opioid als Vergleichssubstanz beobachtet wurde.

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Palexia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von mäßig starken bis starken, akuten Schmerzen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit, bewertet anhand C_{max} und AUC und allen anderen pharmakokinetischen Parametern, die für Tapentadol nach Einnahme von 100 mg Tapentadol als Lösung zum Einnehmen bestimmt wurden, waren vergleichbar mit einer 100 mg Filmtablette (eine andere schnell freisetzenende

Formulierung zum Einnehmen). Demnach ist die unten angegebene Information, die auf Studien mit Filmtabletten basiert, auch für die Lösung zum Einnehmen anwendbar.

Resorption

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

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

Effekte durch Nahrungsmittel

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

Verteilung

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

Metabolismus

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 4 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 Cmax 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 die Glucuronidierung sehr gering. Im Rahmen von Arzneimittel- Interaktionsstudien mit Paracetamol, Naproxen, Acetylsalicylsäure und Probenecid wurde ein möglicher Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Glucuronidierung von Tapentadol untersucht. Die Studien mit den Wirkstoffen Naproxen (500 mg zweimal täglich für zwei Tage) und Probenecid (500 mg zweimal täglich für zwei Tage) zeigten einen Anstieg der AUC von Tapentadol um 17 % beziehungsweise um 57 %. Insgesamt konnte in diesen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Serumkonzentrationen von Tapentadol beobachtet werden.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tapentadol zeigte keine Genotoxizität bei Bakterien im Ames-Test. Widersprüchliche Ergebnisse wurden in einem *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest beobachtet, 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. Langzeit- studien 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 F1-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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[4 mg/ml]
Natriumbenzoat (E211)
Citronensäure-Monohydrat
Sucralose
Himbeer-Aroma (enthält Propylenglykol)
Gereinigtes Wasser

[20 mg/ml]
Citronensäure-Monohydrat
Sucralose
Himbeer-Aroma (enthält Propylenglykol)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche darf die Lösung nicht länger als 6 Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nach Anbruch: Die Flasche in aufrechter Position stehend lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus HDPE, mit Aluminiumfolie versiegelt und mit kindergesichertem Verschluss aus HDPE / PP.

Jede Packung enthält eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einem Adapter.

Die Applikationsspritze ist in 0,25 ml-Schritten skaliert mit einem Minimalvolumen von 0,25 ml und einem Maximalvolumen von 5 ml.

[4 mg/ml]

Flaschen mit 100 ml

[20 mg/ml]

Flaschen mit 100 ml und Flaschen mit 200 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH
Liebermannstraße A01/501, Campus 21
2345 Brunn am Gebirge
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

April 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig