GRÜNENTHAL

Palexia® 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Palexia® 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Palexia 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Propylenglykol, Natriumbenzoat und Natrium.
Siehe Abschnitt 4.4

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 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist indiziert für die Behandlung mäßig starker bis starker, akuter Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren und bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anwendung von Palexia Lösung zum Einnehmen bei Kindern ist auf die Anwendung im Krankenhaus beschränkt, wo geeignete Geräte zur Unterstützung der Atmung verfügbar sind.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit Palexia Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen 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).

Die Dosierung sollte individuell dem Schweregrad der zu behandelnden Schmerzen, der bisherigen Behandlungserfahrung und der Möglichkeit, den Patienten zu überwachen, angepasst werden.

Erwachsene

Zu Beginn der Behandlung sollte der Patient eine Einzeldosis von 50 mg Tapentadol als Lösung zum Einnehmen alle 4 bis 6 Stunden einnehmen. 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 sollte 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.

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

Mit diesem Arzneimittel sind die empfohlenen Dosierungen möglich. Es ist jedoch auch ein Arzneimittel mit einer höheren Stärke als 4 mg/ml erhältlich, wenn eine geringere Aufnahmemenge bevorzugt wird.

Behandlungsdauer
Die orale Lösung ist für die Behandlung akuter Schmerzen indiziert. Wenn bei Erwachsenen eine längere Schmerzbehandlungsdauer voraussehbar ist oder notwendig wird und eine effektive Schmerzlinderung ohne Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen mit Palexia Lösung zum Einnehmen erreicht wurde, sollte 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.

Palexia Lösung zum Einnehmen sollte nicht länger als nötig eingenommen werden.

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

Palexia Lösung zum Einnehmen 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, sollte die Dosis vorsichtig gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche hängt vom Alter und dem Körpergewicht ab.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 Jahren bis unter 18 Jahren beträgt die empfohlene Einzeldosis 1,25 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Stunden.
Die maximale Dosis pro Tag beträgt 7,5 mg pro kg Körpergewicht (≙ 6 × Einzeldosis).

Die maximale Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem hohen BMI (Body-Mass-Index) sollte die maximale Dosis für ein Körpergewicht beim 97,5 Perzentil für das angegebene Alter nicht überschreiten.

Dosisreduktionen können im Laufe der Zeit berücksichtigt werden, wenn die akuten Schmerzen abnehmen.

Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 16 kg oder weniger (Palexia **4 mg/ml** Lösung zum Einnehmen):

Siehe Tabelle auf Seite 2

Für Dosierungen von 20 mg oder mehr (Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 16 kg) werden andere Formulierungen, z. B. Palexia 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Palexia Lösung zum Einnehmen bei Kindern unter 2 Jahren sind noch nicht nachgewiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben. Jedoch kann keine Dosierungsempfehlung für Kinder unter 2 Jahren gegeben werden.

Dauer der Behandlung
Die Lösung zum Einnehmen ist zur Anwendung bei akuten Schmerzsituationen vorgesehen. Wie bei allen symptomatischen Behandlungen muss die Fortsetzung der Anwendung von Tapentadol über 3 Tage hinaus kontinuierlich überprüft werden.
Palexia Lösung zum Einnehmen sollte nicht länger als nötig eingenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Palexia Lösung zum Einnehmen wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunk-

Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 16 kg oder weniger (Palexia **4 mg/ml** Lösung zum Einnehmen):

2 Jahre bis unter 18 Jahre. Körpergewicht 16 kg oder weniger				
1.25 mg/kg alle 4 Stunden				
Palexia 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen → (Dosierung mit 5 ml Dosierpipette)				
kg (Körpergewicht)	ml (Dosiervolumen)		kg (Körpergewicht)	ml (Dosiervolumen)
9.0 – 9.2	2.8		12.8 – 13.1	4.0
9.3 – 9.5	2.9		13.2 – 13.4	4.1
9.6 – 9.9	3.0		13.5 – 13.7	4.2
10.0 – 10.2	3.1		13.8 – 14.0	4.3
10.3 – 10.5	3.2		14.1 – 14.3	4.4
10.6 – 10.8	3.3		14.4 – 14.7	4.5
10.9 – 11.1	3.4		14.8 – 15.0	4.6
11.2 – 11.5	3.5		15.1 – 15.3	4.7
11.6 – 11.8	3.6		15.4 – 15.6	4.8
11.9 – 12.1	3.7		15.7 – 15.9	4.9
12.2 – 12.4	3.8		16	5.0
12.5 – 12.7	3.9			

tionsstörungen nicht untersucht, daher wird die Verwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Palexia Lösung zum Einnehmen wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, daher wird die Verwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Palexia Lösung zum Einnehmen ist zur oralen Anwendung bestimmt.
Palexia Lösung zum Einnehmen 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 Dosierpipette mitgeliefert, deren Verwendung empfohlen wird, um das exakt benötigte Volumen entsprechend der verordneten Einzeldosis von Tapentadol aus der Flasche zu entnehmen.

Palexia Lösung zum Einnehmen kann über eine Nasensonde aus Polyurethan, Silikon oder Polyvinylchlorid verabreicht werden (diese Materialien wurden getestet und zeigten keine Wechselwirkungen mit Tapentadol oder einen Abbau von Tapentadol).

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

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Palexia 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 Lösung zum Einnehmen 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 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.

Risiko der gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen
Die gleichzeitige Anwendung von Palexia Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund sollte Palexia Lösung zum Einnehmen bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ sollten Nicht-μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Palexia Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle
Palexia Lösung zum Einnehmen wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Palexia Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2), besonders zu Beginn der Behandlung.
Palexia Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen 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 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Natriumbenzoat, Propylenglykol und Natrium
Palexia 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält 59 mg Natriumbenzoat in 25 ml Lösung (maximale Einzeldosis), was 2,36 mg/ml entspricht. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.
Palexia 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält 48 mg Propylenglykol pro 25 ml Lösung (maximale Einzeldosis), was 2 mg/ml entspricht.
Palexia 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro maximaler Einzeldosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Kinder und Jugendliche
Die oben genannten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Palexia Lösung zum Einnehmen gelten auch für Kinder und Jugendliche, mit folgenden zusätzlichen Hinweisen:

Palexia Lösung zum Einnehmen wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Palexia Lösung zum Einnehmen wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht und die Anwendung wird daher bei diesen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Die Anwendung von Palexia Lösung zum Einnehmen wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.1).

Palexia Lösung zum Einnehmen wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas nicht systematisch untersucht, daher sollten adipöse pädiatrische Patienten umfassend überwacht werden und die altersabhängige empfohlene Höchstdosis sollte nicht überschritten werden.

Palexia Lösung zum Einnehmen ist zur Anwendung bei akuten Schmerzen vorgesehen und wurde daher bei Kurzzeitbehandlung untersucht. Es sind keine Langzeitdaten zur Sicherheit der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (z. B. hinsichtlich Wachstum oder Entwicklung) verfügbar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralwirkende Arzneimittel/Zentralnervensystem (ZNS)-Depressiva, einschließlich Alkohol und ZNS-dämpfende Betäubungsmittel
Die gleichzeitige Anwendung von Palexia und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen, die dämpfend auf das ZNS oder die Atmung wirken (andere 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 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 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 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 bei erwachsenen Patienten 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).

Aufgrund der vorrangigen Elimination über die Konjugation mit Glucuronsäure, ist das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen bei Erwachsenen gering.

Zusätzlich wurde in vitro festgestellt, dass Tapentadol keines der wesentlichen CYP-Enzyme, einschließlich CYP3A4, induziert oder hemmt.

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 Lösung zum Einnehmen 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 Lösung zum Einnehmen 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.

Kinder und Jugendliche
Aufgrund der vorrangigen Elimination über die Konjugation mit Glucuronsäure, ist das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen bei Kindern im Alter von mehr als 5 Monaten gering (siehe Abschnitt 4.2).

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 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 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 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 sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Palexia 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 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 Erwachsenen in placebokontrollierten Studien mit Palexia auftraten, waren vorwiegend von geringem bis mäßigem Schweregrad. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem (Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz, Schwindel und Kopfschmerzen).
Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Sedierung, Atemdepression und allergische Reaktionen.

Die nachfolgende Tabelle führt Nebenwirkungen auf, die in klinischen Studien bei Erwachsenen mit einer anderen schnell freisetzenden Formulierung von Tapentadol (Palexia Filmtabletten) durchgeführt wurden und die nach Markteinführung von Palexia bei Erwachsenen beobachtet wurden. 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)

Siehe Tabelle

Klinische Studien bei Erwachsenen, die mit einer anderen schnell freisetzenden Formulierung von 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 sollten die behandelnden Ärzte aufmerksam auf Entzugssymptome achten (siehe Abschnitt 4.2) und die Patienten bei Auftreten entsprechend behandeln.

Das Risiko von suizidalen Gedanken und Suiziden ist bekanntlich erhöht bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden. Zusätzlich werden Stoffe mit ausgeprägter

NEBENWIRKUNGEN					
Organsystem	**Häufigkeit**				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Verwirrtheitszustände, Halluzinationen, Schlafstörungen, abnorme Träume	Depressive Stimmung, Desorientiertheit, Agitiertheit, Nervosität, Ruhelosigkeit, euphorische Stimmung, Arzneimittelabhängigkeit,	Anomales Denken	Delirium**

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

NEBENWIRKUNGEN					
Organsystem	**Häufigkeit**				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
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 Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen	Schweregefühl		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Pollakisurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertemperaturveränderung	Arzneimittelentzugssyndrom, Ödeme, Störungen des Befindens, Trunkenheitsgefühl, Reizbarkeit, 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.

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.

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Einnahme von Palexia 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).

Kinder und Jugendliche
Häufigkeit, Art und Schwergrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen, die mit Palexia Lösung zum Einnehmen behandelt wurden, sind erwartungsgemäß die gleichen wie bei Erwachsenen, die mit Palexia Lösung zum Einnehmen behandelt wurden. In den durchgeführten klinischen Studien zu akutem Schmerz bei Kindern und Jugendlichen aller Altersgruppen wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

Es sind keine klinischen Daten über Entzugssymptome bei Kindern, die mit der Lösung zum Einnehmen von Tapentadol behandelt wurden, verfügbar. Ärzte sollten jedoch auf Entzugssymptome nach wiederholter Verabreichung von Tapentadol und nach abruptem Absetzen der Therapie achten (siehe Abschnitt 4.2).

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.

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

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System: In einer QT-Studie bei Erwachsenen 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 Wirksamkeit der Tapentadol-Lösung zum Einnehmen wurde bei Kindern und Jugendlichen (Alter zwischen 2 Jahren und unter 18 Jahren) mit postoperativen Schmerzen, die Tapentadol für bis zu 72 Stunden eingenommen haben, nachgewiesen.

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

Verteilung
Tapentadol wird im gesamten Körper verteilt. Nach der intravenösen Applikation beträgt das Verteilungsvolumen (V) für Tapentadol 540 +/– 98 l. Die Serumproteinbindung ist niedrig und beträgt ca. 20 %, hauptsächlich an Albumin gebunden.

Metabolismus
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.

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 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.

Kinder und Jugendliche

Resorption
Bei Kindern und Jugendlichen wurden die maximalen Serumkonzentrationen zu einer ähnlichen Zeit wie für Erwachsene beobachtet, ohne altersbedingte Veränderungen.

Eine Mehrfachdosisstudie mit Palexia Lösung zum Einnehmen, die gemäß Dosierungsempfehlung (siehe Abschnitt 4.2) alle 4 Stunden an Kinder im Alter von 2 bis unter 7 Jahren verabreicht wurde, zeigte Serumkonzentrationen von Tapentadol innerhalb des Bereichs der bei erwachsenen Probanden beobachteten Konzentrationen. Die beobachteten Tapentadol-Konzentrationen lagen auch innerhalb des vorhergesagten Konzentrationsbereichs eines populationspharmakokinetischen (Pop PK) Modells basierend auf PK-Daten für Einzeldosen, was die lineare und vorhersagbare PK von Tapentadol bestätigt. Die Akkumulation bei pädiatrischen Probanden (Akkumulationsverhältnis 1,7 für Tapentadol) lag im Bereich, der für Erwachsene beobachtet wurde.

Effekte durch Nahrungsmittel
Eine spezielle Studie zum Nahrungsmitteleffekt wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht durchgeführt. In der Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen und bei Erwachsenen wurde Tapentadol-Lösung zum Einnehmen unabhängig von der Nahrungsaufnahme gegeben.
Auf Grundlage von Wirksamkeitsdaten, die in der Phase-III-Studie bei Kindern und Jugendlichen gewonnen wurden, scheint die Wirkung von Nahrung keine klinische Relevanz zu haben. Palexia Lösung zum Einnehmen kann mit und ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen pro Altersgruppe bei Kindern nach oraler Verabreichung von Tapentadol und abgeleitet aus einer Pop PK Analyse ist in der folgenden Tabelle gezeigt:

Altersgruppe	Scheinbares Verteilungsvolumen (V/F) nach oraler Verabreichung (L) Mittel +/– SD
12 Jahre bis weniger als 18 Jahre	958 +/– 241
6 Jahre bis weniger als 12 Jahre	545 +/– 148
2 Jahre bis weniger als 6 Jahre	286 +/– 78

Parameter basieren auf dem finalen Tapentadol pädiatrischen Pop PK-Modell

Metabolismus
Bei Menschen im Alter von 5 Monaten oder mehr besteht ein ausgeprägter Metabolismus von Tapentadol.

Elimination
Die pädiatrische Clearance von Tapentadol nach oraler Verabreichung und abgeleitet aus Pop PK-Analyse für die verschiedenen Altersgruppen ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Altersgruppe	Scheinbare Clearance von Tapentadol (CL/F) nach oraler Verabreichung (L/Stunde) Mittel +/– SD
12 Jahre bis weniger als 18 Jahre	217 +/– 45
6 Jahre bis weniger als 12 Jahre	148 +/– 42
2 Jahre bis weniger als 6 Jahre	79 +/– 20

Parameter basieren auf dem finalen Tapentadol pädiatrischen Pop PK-Modell

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion und Leberfunktion
Palexia Lösung zum Einnehmen wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Leberfunktion nicht untersucht.

Pharmakokinetische Interaktionen
Spezielle Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht 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 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.

Juvenile Ratten wurden vom Tag 6 nach der Geburt bis zum Tag 90 behandelt, was die Entwicklungszeit abdeckte, die der Frühkindheit, der Kindheit und der Adoleszenz beim Menschen entsprach. Während der ersten 3 Behandlungstage wurde eine zahlenmäßig höhere Mortalitätsrate beobachtet bei Dosierungen ≥ 25 mg/kg/Tag mit Tapentadol-Plasmaexposition am LOAEL vergleichbar mit der vorhergesagten klinischen Plasmaexposition bei Kindern. Tapentadol wurde bei Jungtieren, die älter als 10 Tage waren, gut vertragen. Es gab keine behandlungsbedingten klinischen Symptome, Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme, die frühe Entwicklung oder die Fortpflanzungsentwicklung, das Knochenlängenwachstum, die motorische Aktivität, das Verhalten oder Lernen und Gedächtnis. Organgewichte und makroskopische oder mikroskopische Auswertungen zeigten keine behandlungsbedingten Veränderungen. Tapentadol beeinflusste bei den behandelten Tieren die Parameter der Geschlechtsentwicklung, der Paarung oder der Schwangerschaft nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat (E 211)
Citronensäure-Monohydrat
Sucralose (E 955)
Himbeer-Aroma (enthält Propylenglykol) (E 1520)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 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 Dosierpipette und einen an der Dosierpipette angebrachten Adapter.

Palexia 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
Die Skala der 5 ml Dosierpipette ist in 0,1 ml-Intervalle unterteilt.
Flaschen mit 100 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und weitere Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.
Für weitere Handhabung siehe Abschnitt 4.2.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

85576.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
04. Oktober 2012
Datum der Verlängerung der Zulassung
28. Juli 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