

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tapentadol Aachen-Pharma GRT Akutschmerz 50 mg Filmtabletten

Tapentadol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 58,24 mg Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu 50 mg Tapentadol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Tapentadol Aachen-Pharma GRT 50 mg enthält 24,7 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT ist indiziert für die Behandlung mäßig starker bis starker, akuter Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung**

Vor Beginn der Behandlung mit Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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.

Zu Beginn der Behandlung sollte der Patient eine Einzeldosis von 50 mg Tapentadol als Filmtablette 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 Kon-

trolle 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.

Behandlungsdauer

Die Filmtabletten sind 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT erreicht wurde, sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, den Patienten auf eine Therapie mit Tapentadol Aachen-Pharma GRT Retardtabletten umzustellen.

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

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

Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 vor-

liegt, sollte die Dosis vorsichtig gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Tapentadol Aachen-Pharma GRT ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tablette ist mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Tapentadol Aachen-Pharma GRT kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)**

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Tapentadol Aachen-Pharma GRT, 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Opioidge-

brauchsstörung 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 Folge Rezepten). 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund sollte Tapentadol Aachen-Pharma GRT bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ sollten Nicht- μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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

Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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. Tapentadol Aachen-Pharma GRT sollte bei Patienten mit Schä-

delverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Tapentadol Aachen-Pharma GRT wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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. Tapentadol Aachen-Pharma GRT sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2), besonders zu Beginn der Behandlung. Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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. Tapentadol Aachen-Pharma GRT sollte bei Patienten mit Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode 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

Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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.

Tapentadol Aachen-Pharma GRT Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, totalem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tapentadol Aachen-Pharma GRT nicht einnehmen.

Tapentadol Aachen-Pharma GRT Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Gemischte Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten

Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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).

Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 serotoninergergischen Arzneimitteln wie z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und trizyklischen Antidepressiva über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Ein Serotonin-Syndrom ist wahr-

scheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:

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

Das Absetzen der serotoninen 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, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) mit Vorsicht durchgeführt werden, weil das zu einer veränderten Wirksamkeit führen beziehungsweise das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Eine Behandlung mit Tapentadol Aachen-Pharma GRT sollte 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 Noradrenalin Spiegel führen, die in kardiovaskulären Nebenwirkungen wie einer hypertensiven Krise resultieren können.

Die gleichzeitige Anwendung von Tapentadol Aachen-Pharma GRT und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer 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).

Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Müttern 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. Tapentadol Aachen-Pharma GRT sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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

Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT auftraten, waren vorwiegend von geringer bis mäßiger Schwere. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen).

Die nachfolgende Tabelle führt Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Tapentadol Aachen-Pharma GRT und nach Markteinführung beobachtet wurden, auf. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis < 1/10)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Klinische Studien, die mit Tapentadol Aachen-Pharma GRT an Patienten über einen Zeitraum von bis zu 90 Tagen durchgeführt wurden, gaben nach plötzlichem Absetzen des Arzneimittels nur einen geringen Hinweis auf Entzugssymptome. Wenn diese auftraten, waren sie in der Regel nur leicht ausgeprägt. Dennoch sollten die behandelnden Ärzte aufmerksam auf Entzugssymptome achten (siehe Abschnitt 4.2) und die Patienten bei Auftreten entsprechend behandeln.

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

NEBENWIRKUNGEN					
Organsystem	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit			

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

NEBENWIRKUNGEN					
Organsystem	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Verwirrheitszustand, Halluzinationen, Schlafstörungen, abnorme Träume	Depressive Stimmung, Desorientiertheit, Agitiertheit, Nervosität, Ruhelosigkeit, euphorische Stimmung, Arzneimittelabhängigkeit	Abnormes Denken	Delirium**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz	Tremor	Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens, Präsynkope, Sedierung, Ataxie, Dysarthrie, Hypästhesie, Parästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktionen	Krampfanfall, herabgesetztes Bewusstsein, Koordinationsstörungen	
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
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.

geprägter 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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.

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; Opiode; andere Opiode
ATC-Code: N02AX06

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

Tapentadol erwies sich in präklinischen Modellen für nozizeptive, neuropathische, viszerale und entzündliche Schmerzen als wirksam. Die Wirksamkeit von Tapentadol wurde in klinischen Studien mit Tapentadol 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 suprathérapeutischer 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 Tapentadol Aachen-Pharma GRT eine Zu-

rückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei mäßig starken bis starken, akuten Schmerzen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Nach oraler Gabe von Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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. Tapentadol Aachen-Pharma GRT 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 $C_{\max}$ 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 mögli-

cher 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. 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen
Packungen mit 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 und 100 Filmtabletten.

PVC/PVDC-Aluminium perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen
Packungen mit 10 × 1, 14 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1 und 100 × 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aachen-Pharma GRT GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen

Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

75049.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17.12.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13.04.2016

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

