FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tapentadol neuraxpharm 25 mg Retardtabletten
Tapentadol neuraxpharm 50 mg Retardtabletten
Tapentadol neuraxpharm 100 mg Retardtabletten
Tapentadol neuraxpharm 150 mg Retardtabletten
Tapentadol neuraxpharm 200 mg Retardtabletten
Tapentadol neuraxpharm 250 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tapentadol neuraxpharm 25 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat entsprechend 25 mg Tapentadol.

Tapentadol neuraxpharm 50 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat entsprechend 50 mg Tapentadol.

Tapentadol neuraxpharm 100 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat entsprechend 100 mg Tapentadol.

Tapentadol neuraxpharm 150 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat entsprechend 150 mg Tapentadol.

Tapentadol neuraxpharm 200 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat entsprechend 200 mg Tapentadol.

Tapentadol neuraxpharm 250 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat entsprechend 250 mg Tapentadol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Tapentadol neuraxpharm 25 mg
Bräunliche, längliche, bikonvexe Retardtabletten (6 mm x 12 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol neuraxpharm 50 mg
Weiße, längliche, bikonvexe Retardtabletten (6 mm x 13 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol neuraxpharm 100 mg
Gelbliche, längliche, bikonvexe Retardtabletten (7 mm x 14 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol neuraxpharm 150 mg
Hell-rote, längliche, bikonvexe Retardtabletten (7 mm x 15 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol neuraxpharm 200 mg
Gelbe, längliche, bikonvexe Retardtabletten (8 mm x 16 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol neuraxpharm 250 mg
Rötlich-braune, längliche, bikonvexe Retardtabletten (9 mm x 18 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tapentadol neuraxpharm ist indiziert für die Behandlung starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell dem Schweregrad der zu behandelnden Schmerzen, der bisherigen Behandlungserfahrung und der Möglichkeit, den Patienten zu überwachen, angepasst werden.
Tapentadol neuraxpharm sollte zweimal täglich eingenommen werden, ungefähr alle 12 Stunden.

Therapiebeginn

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit keine Opioidanalgetika einnehmen
Die Patienten sollten die Behandlung mit Einzeldosen von 50 mg Tapentadol neuraxpharm beginnen, die zweimal täglich eingenommen werden.

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit Opioidanalgetika einnehmen
Wenn von Opioiden zu Tapentadol neuraxpharm gewechselt und die Anfangsdosis gewählt wird, sollten die Art der Anwendung und die mittlere Tagesdosis des vorhergehenden Arzneimittels berücksichtigt werden. Verglichen mit Patienten, die derzeit noch keine Opioidanalgetika eingenommen haben, kann möglicherweise eine höhere Initialdosis von Tapentadol neuraxpharm notwendig sein.

Einstellung und Erhaltungsdosis
Nach Therapiebeginn sollte die Dosis unter engmaschiger Überwachung des verschreibenden Arztes individuell so eingestellt werden, dass eine adäquate Analgesie erreicht wird und die Nebenwirkungen minimiert werden.
Die Erfahrung aus klinischen Prüfungen hat gezeigt, dass ein Einstellungsschema mit Steigerungen um 50 mg Tapentadol als Retardtablette zweimal täglich alle 3 Tage geeignet ist, um eine adäquate Schmerzkontrolle bei der Mehrheit der Patienten zu erreichen. Für die individuelle Dosierungseinstellung kann auch 25 mg Tapentadol als Retardtablette eingesetzt werden.

Gesamttagesdosen von mehr als 500 mg Tapentadol als Retardtablette wurden bisher nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden mit Tapentadol als Retardtablette 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 neuraxpharm mit Vorsicht angewendet und die Behandlung initial mit der kleinsten erhältlichen Dosisstärke, d. h. 25 mg Tapentadol als Retardtablette, begonnen werden. Die Einnahme soll nicht häufiger als einmal alle 24 Stunden erfolgen. Zu Beginn einer Therapie wird eine tägliche Dosis von mehr als 50 mg Tapentadol als Retardtablette nicht empfohlen. Die weitere Behandlung sollte eine Analgesie aufrechterhalten bei einer akzeptablen Verträglichkeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Tapentadol als Retardtablette 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 (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 Sicherheit und Wirksamkeit von Tapentadol neuraxpharm ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht nachgewiesen worden. Daher wird die Anwendung von Tapentadol neuraxpharm in dieser Gruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Um die retardierte Freisetzung zu gewährleisten, darf die Retardtablette nicht zerstoßen oder zerkaut werden, Tapentadol neuraxpharm sollte mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Tapentadol neuraxpharm kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
Die Tablettenmatrix wird möglicherweise nicht vollständig verdaut, so dass sie ausgeschieden werden und im Stuhl des Patienten zu sehen sein kann. Allerdings hat die Ausscheidung der Tablettenmatrix keine klinische Relevanz, da der Wirkstoff der Tablette bereits daraus aufgenommen wurde.

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Tapentadol neuraxpharm 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 neuraxpharm 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).

Behandlungsdauer

Tapentadol neuraxpharm sollte nicht länger als nötig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Situationen, in denen Wirkstoffe 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
- Anwendung bei Patienten mit bestehendem oder Verdacht auf paralytischen Ileus
- Anwendung 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 Tapentadol neuraxpharm können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung (OUD) entwickeln. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Opioiden 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, Angst- und Persönlichkeitsstörung) in der Anamnese.
Vor Beginn der Behandlung mit Tapentadol neuraxpharm 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 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 Spezialisten für Suchterkrankungen in Betracht gezogen werden.
Risiko der gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen
Die gleichzeitige Anwendung von Tapentadol neuraxpharm 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 alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Behandlung von Tapentadol neuraxpharm zusammen mit sedierenden Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte eine Dosisreduktion eines oder beider Arzneimittel in Betracht gezogen werden und die Dauer der gleichzeitigen Behandlung 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 neuraxpharm zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund sollte Tapentadol neuraxpharm bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht angewendet werden. Alternativ sollten Nicht-μ-Opioid-Rezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Tapentadol neuraxpharm 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 neuraxpharm 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, eingeschränktem Bewusstsein oder komatöse Patienten. Analgetika mit μ-Opioid-Rezeptor-Agonismus können bei Patienten mit Schädelverletzung den klinischen Verlauf verschleiern. Tapentadol neuraxpharm sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle
Tapentadol als Retardtablette wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Tapentadol neuraxpharm 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 als Retardtablette 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 neuraxpharm sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2), besonders zu Beginn der Behandlung.
Tapentadol als Retardtablette 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 neuraxpharm 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
Tapentadol neuraxpharm 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral wirksame Arzneimittel/Arzneimittel, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, einschließlich Alkohol und das ZNS dämpfende Betäubungsmittel
Die gleichzeitige Anwendung von Tapentadol neuraxpharm und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen, die dämpfend auf die Atmung oder das ZNS 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 Tapentadol neuraxpharm und einem Arzneimittel, das die Atmung oder das ZNS dämpft, erwogen wird, sollte deshalb die Dosis eines oder beider Arzneimittel sowie Dauer der gleichzeitigen Anwendung begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko einer Opioid-Überdosierung, von Atemdepression und Tod.

Gemischte Opioid-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten
Tapentadol neuraxpharm 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 neuraxpharm kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln erhöhen.

Es wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tapentadol in Kombination mit serotoninergen Arzneimitteln wie z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und trizyklischen Antidepressiva über ein Serotonin-Syndrom berichtet.

Ein Serotonin-Syndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:
- Spontaner Klonus
- Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphorese
- Tremor und Hyperreflexie
- Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur > 38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus

Das Absetzen der serotoninergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach Art und Schwere der Symptome.

Die Elimination von Tapentadol läuft hauptsächlich über die Konjugation mit Glucuronsäure, die über Uridin-Diphosphat-Transferase (UGT) und dabei vor allem über die Isoformen UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 vermittelt wird. Daher kann eine gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren dieser Isoenzyme (z.B. Ketoconazol, Fluconazol und Meclofenaminsäure) zu einer erhöhten systemischen Exposition von Tapentadol führen. (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die mit Tapentadol behandelt werden, sollte der Beginn oder das Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit starken Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) mit Vorsicht durchgeführt werden, weil das zu einer veränderten Wirksamkeit führen beziehungsweise das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Eine Behandlung mit Tapentadol neuraxpharm 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 Tapentadol und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung (z.B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxanzien, Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tapentadol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogene Wirkung aufgezeigt. Es wurden jedoch eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität bei Dosierungen beobachtet, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten (μ-Opioid bezogene ZNS-Effekte, die in Zusammenhang mit der Dosierung oberhalb des therapeutischen Bereichs stehen). Wirkungen auf die postnatale Entwicklung wurden bereits bei einer Exposition beobachtet, die dem mütterlichen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) entsprach (siehe Abschnitt 5.3).

Tapentadol neuraxpharm 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 neuraxpharm 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 Muttermilch. Aus Studien mit neugeborenen Ratten, die von Tapentadol behandelten Muttertieren gestillt wurden, wurde geschlossen, dass Tapentadol über die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Daher kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Tapentadol neuraxpharm sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Tapentadol neuraxpharm 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 neuraxpharm 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 Retardtabletten auftraten, waren vorwiegend von geringer bis mäßiger Schwere. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem (Übelkeit, Schwindel, Verstopfung, Kopfschmerzen und Somnolenz).

Die nachfolgende Tabelle führt Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Tapentadol Retardtabletten und nach Markteinführung beobachtet wurden, gemäß ihrer Klasse und Häufigkeit des Auftretens auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Nebenwirkungen					
System-organklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfind-lichkeit gegenüber dem Arzneimittel *		
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		verminderter Appetit	Gewichtsverlust		
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, depressive Stimmung, Schlafstörun-gen, Nervosität, Ruhelosigkeit	Desorientiert-heit, Verwirrtheits-zustand, Agitiertheit, Wahrnehmungs-störungen, abnorme Träume, euphorische Stimmung	Arzneimittel-abhängigkeit, abnormes Denken	Delirium**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz	Aufmerksam-keitsstörungen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontrak-tionen	vermindertes Bewusstsein, Beeinträchti-gung des Erinnerungs-vermögens, mentale Beeinträchti-gung, Synkope, Sedierung, Gleichgewichts-störung, Dysarthrie, Hypästhesie, Parästhesie	Krampfanfall, Präsynkope, Koordinations-störungen	

Augen-erkrankungen			Sehstörungen		
Herz-erkrankungen			erhöhte Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz, Palpitationen		
Gefäß-erkrankungen		Erröten	erniedrigter Blutdruck		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Atemdepression	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit, Verstopfung	Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie	Bauchbeschwer-den	gestörte Magenentlee-rung	
Erkankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Pollakisurie		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			sexuelle Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertempera-turveränderung, trockene Schleimhäute, Ödeme	Arzneimittel-entzugssyn-drom, Störungen des Befindens, Reizbarkeit	Trunkenheits-gefühl, 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.

Klinische Studien, die mit Tapentadol Retardtabletten an Patienten über einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr durchgeführt wurden, gaben nach plötzlichem Absetzen des Arzneimittels nur einen geringen Hinweis auf Entzugssymptome. Wenn diese auftraten, waren sie in der Regel nur leicht ausgeprägt. Dennoch sollten die behandelnden Ärzte aufmerksam auf Entzugssymptome achten (siehe Abschnitt 4.2) und die Patienten bei Auftreten entsprechend behandeln.

Das Risiko von suizidalen Gedanken und Selbstmorden ist bekanntlich erhöht bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden. Zusätzlich werden Stoffe mit ausgeprägter Wirkung auf das monoaminerge System mit einem erhöhten Selbstmordrisiko bei Patienten, die unter Depressionen leiden, in Verbindung gebracht, besonders zu Beginn einer Behandlung. Für Tapentadol zeigten die Ergebnisse klinischer Studien und Berichte von der Anwendung nach der Zulassung kein solches erhöhtes Risiko.

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 und viszerale Schmerzen als wirksam. Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien mit Tapentadol Retardtabletten sowohl bei nicht-malignen nozizeptiven und neuropathischen chronischen

Schmerzzuständen als auch bei chronischen tumorbedingten Schmerzen verifiziert. Bei Studien zu Schmerzen aufgrund von Arthrose und chronischen Schmerzen des unteren Rückens konnte eine ähnliche analgetische Wirksamkeit von Tapentadol wie bei einem starken Opioid gezeigt werden, das als Vergleichssubstanz eingesetzt wurden.

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).

Post-marketing Daten
Zwei Post-Marketing-Studien wurden durchgeführt, um den praktischen Einsatz von Tapentadol zu untersuchen.

Die Wirksamkeit von Tapentadol Retardtabletten wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit Patienten, die an Rückenschmerzen mit einer neuropathischen Komponente leiden (KF5503/58), verifiziert. Die Reduzierung der durchschnittlichen Schmerzintensität war in der Tapentadol Behandlungsgruppe ähnlich zur Vergleichsbehandlungsgruppe, welche eine Kombination von Tapentadol Retardtabletten und Pregabalin als schnell freisetzende Tabletten erhalten hatte.

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

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Tapentadol eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei chronischen Schmerzen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einfachdosis (nüchtern) von Tapentadol Retardtabletten liegt bei ungefähr 32 % aufgrund des extensiven First-Pass-Metabolismus. Maximale Serumkonzentrationen von Tapentadol wurden zwischen 3 und 6 Stunden nach Einnahme der Retardtabletten beobachtet.
Dosisproportionale Anstiege der AUC wurden nach Einnahme der Retardtabletten über den therapeutischen Dosierungsbereich hinweg beobachtet.
Eine Studie mit Dosierungen von 86 mg und 172 mg Tapentadol zweimal täglich als Retardtabletten zeigte eine Akkumulationsrate von ungefähr 1,5 für die aktive Muttersubstanz, die in erster Linie durch das Dosierungsintervall und die apparente Halbwertszeit von Tapentadol bestimmt wurde. Am zweiten Tag der Behandlung mit Tapentadol wurden Steady State Serumkonzentrationen erreicht.

Effekte durch Nahrungsmittel
Die AUC und C_{max} nahmen um 8 % beziehungsweise 18 % zu, wenn die Retardtabletten nach einem kalorienreichen Frühstück mit hohem Fettgehalt verabreicht wurden. Dem wurde keine klinische Relevanz beigemessen, da es innerhalb der normalen interpersonellen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Tapentadol liegt. Tapentadol neuraxpharm kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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

Biotransformation
Bei Menschen besteht ein ausgeprägter Metabolismus von Tapentadol. Ungefähr 97 % der Muttersubstanz werden metabolisiert. Der wichtigste Stoffwechselweg bei Tapentadol besteht in der Konjugation mit Glucuronsäure zu Glucuroniden. Nach oraler Anwendung werden ungefähr 70 % der Dosis als konjugierte Form in den Urin ausgeschieden (55 % als Glucuronid und 15 % als Sulfat von Tapentadol). Uridin-Diphosphat-Glucuronyl-Transferase (UGT) ist das primäre an der Glucuronidierung beteiligte Enzym (hauptsächlich UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 Isoformen). Insgesamt werden 3 % der aktiven Substanz in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden. Tapentadol wird zusätzlich durch CYP2C9 und CYP2C19 zu N-Desmethyl-Tapentadol (13 %) und durch CYP2D6 zu Hydroxy-Tapentadol (2 %) metabolisiert. Diese werden durch Konjugation weiter verstoffwechselt. Daher ist der durch das Cytochrom-P450-System vermittelte Wirkstoffmetabolismus weniger bedeutend als die Glucuronidierung.
Keiner der Metabolite ist an der analgetischen Wirkung beteiligt.

Elimination
Tapentadol und seine Metabolite werden fast ausschließlich (99 %) über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance nach intravenöser Gabe beträgt 1530 +/- 177 ml/min. Die terminale Halbwertszeit beträgt nach oraler Gabe durchschnittlich 5 bis 6 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Die mittlere Exposition (AUC) gegenüber Tapentadol war bei älteren Patienten (65-78 Jahre) ähnlich wie bei jungen Erwachsenen (19-43 Jahre). In der älteren Patientengruppe war die mittlere C_{max} um 16 % niedriger als bei jungen Erwachsenen.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die AUC- und C_{max}-Werte von Tapentadol waren bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Nierenfunktion (von normal bis stark eingeschränkt) vergleichbar. Im Gegensatz dazu wurde bei zunehmender Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Exposition (AUC) gegenüber Tapentadol-O-Glucuronid beobachtet. Bei Patienten mit leicht, mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die AUC von Tapentadol-O-Glucuronid 1,5-, 2,5- beziehungsweise 5,5-fach höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kam es nach Anwendung von Tapentadol im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion zu einer höheren Exposition gegenüber Tapentadol und zu höheren Serumspiegeln. Das Verhältnis der pharmakokinetischen Parameter für Tapentadol in der Gruppe mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion betrug im Vergleich zur Gruppe mit normaler Leberfunktion 1,7 beziehungsweise 4,2 für die AUC; 1,4 beziehungsweise 2,5 für C_{max} und 1,2 beziehungsweise 1,4 für $t_{1/2}$. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Rate der Tapentadol-O-Glucuronid-Bildung niedriger.

Pharmakokinetische Zusammenhänge
Tapentadol wird in erster Linie über die Glucuronidierung metabolisiert und nur ein kleiner Teil über oxidative Stoffwechselwege.
Da die Glucuronidierung ein System mit hoher Kapazität und niedriger Affinität ist, das auch im Krankheitsfall nicht leicht zu sättigen ist, und die therapeutischen Wirkstoffkonzentrationen im Allgemeinen deutlich unterhalb der Konzentrationen liegen, die für eine potenzielle Hemmung der Glucuronidierung notwendig sind, ist die Wahrscheinlichkeit klinisch relevanter Wechselwirkungen durch Glucuronidierung sehr gering. Im Rahmen von Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Paracetamol, Naproxen, Acetylsalicylsäure und Probenecid wurde ein möglicher Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Glucuronidierung von Tapentadol untersucht. Die Studien mit den Wirkstoffen Naproxen (500 mg zweimal täglich für zwei Tage) und Probenecid (500 mg zweimal täglich für zwei Tage) zeigten einen Anstieg der AUC von Tapentadol um 17 % beziehungsweise um 57 %. Insgesamt konnte in diesen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Serumkonzentrationen von Tapentadol beobachtet werden.
Zusätzlich wurden Studien zur Wechselwirkung von Tapentadol mit Metoclopramid und Omeprazol durchgeführt, um einen möglichen Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Resorption von Tapentadol zu untersuchen. Auch diese Studien zeigten keine klinisch relevante Wirkung auf die Serumkonzentrationen von Tapentadol.
In-vitro-Studien zeigten weder einen hemmenden noch einen induzierenden Einfluss von Tapentadol auf Cytochrom-P450-Enzyme. Deshalb sind klinisch relevante Interaktionen, die durch das Cytochrom-P450-System vermittelt werden, unwahrscheinlich.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tapentadol zeigte keine Genotoxizität bei Bakterien im Ames-Test. Widersprüchliche Ergebnisse wurden in einem *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest beobachtet, aber nach Wiederholung dieses Tests waren die Ergebnisse eindeutig negativ. *In vivo* war Tapentadol bei Bestimmung der beiden Endpunkte - Chromosomenaberration und außerplanmäßige DNA-Synthese - bei Untersuchungen bis zur maximal tolerierten Dosis nicht genotoxisch. Langzeitstudien bei Tieren zeigten kein potenzielles kanzerogenes Risiko, das von Bedeutung für den Menschen ist.

Tapentadol hat keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten, aber die *In-utero*-Überlebensrate war bei hohen Dosen reduziert. Es ist nicht bekannt, ob diese Wirkung über das Männchen oder das Weibchen verursacht wurde. Tapentadol zeigte keine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen nach intravenöser und subkutaner Exposition. Es wurde jedoch eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität nach Anwendung von Dosierungen, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten, beobachtet (μ-Opioid bezogene ZNS-Effekte, die in Zusammenhang mit der Dosierung oberhalb des therapeutischen Bereichs stehen). Nach intravenöser Gabe bei Ratten wurde eine verminderte *In-utero*-Überlebensrate beobachtet. Tapentadol führte bei Ratten bereits bei Dosierungen, die keine Toxizität bei den Muttertieren hervorriefen, zu einer erhöhten Mortalität von F_1-Jungtieren, die zwischen Tag 1 und Tag 4 post partum direkt über die Milch exponiert waren. Es wurden keine Wirkungen auf neurologische Verhaltensparameter festgestellt.
Die Ausscheidung über die Muttermilch wurde bei gesäugten Rattenjungtieren, deren Mütter mit Tapentadol behandelt wurden, untersucht. Die Jungtiere waren dosisabhängig Tapentadol und Tapentadol-O-Glucuronid ausgesetzt. Hieraus wird geschlossen, dass Tapentadol über die Muttermilch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:
Hypromellose (E464)
Glycerol (E422)
Talkum (E553b)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Titandioxid (E171)

Eisen(III)-oxid (E172) (*nur 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg Stärke*)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) (*nur 25 mg, 100 mg, 200 mg Stärke*)
Eisen(II,III)-oxid (E172) (*nur 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg Stärke*)

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

Kindergesicherte perforierte PVC/PE/PVDC Einzeldosis-Blisterpackungen

Tapentadol neuraxpharm 25 mg
20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 54x1, 60x1 oder 100x1 Retardtablette in Einzeldosis Blisterpackung

Tapentadol neuraxpharm 50 mg
20x1, 24x1, 28x1, 30x1, 50x1, 54x1, 56x1, 60x1 oder 100x1 Retardtablette in Einzeldosis Blisterpackung

Tapentadol neuraxpharm 100 mg, 150 mg, 200 g, 250 mg
20x1, 24x1, 30x1, 50x1, 54x1, 56x1, 60x1 oder 100x1 Retardtablette in Einzeldosis Blisterpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7006609.00.00
7006610.00.00
7006611.00.00
7006612.00.00
7006613.00.00
7006614.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.10.2022

10. STAND DER INFORMATION

11/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Version: Tap1/3