

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tapendolor® 50 mg Retardtabletten  
Tapendolor® 100 mg Retardtabletten  
Tapendolor® 150 mg Retardtabletten  
Tapendolor® 200 mg Retardtabletten  
Tapendolor® 250 mg Retardtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### *Tapendolor 50 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 50 mg Tapentadol (als Tapentadolmaleat-Hemihydrat).

### *Tapendolor 100 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 100 mg Tapentadol (als Tapentadolmaleat-Hemihydrat).

### *Tapendolor 150 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 150 mg Tapentadol (als Tapentadolmaleat-Hemihydrat).

### *Tapendolor 200 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 200 mg Tapentadol (als Tapentadolmaleat-Hemihydrat).

### *Tapendolor 250 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 250 mg Tapentadol (als Tapentadolmaleat-Hemihydrat).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

### *Tapendolor 50 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 3,3 mg Lactose (als Monohydrat).

### *Tapendolor 100 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 3,3 mg Lactose (als Monohydrat).

### *Tapendolor 150 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 3,3 mg Lactose (als Monohydrat).

### *Tapendolor 200 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 5,1 mg Lactose (als Monohydrat).

### *Tapendolor 250 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 5,1 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

### *Tapendolor 50 mg Retardtabletten*

Weisse oder fast weiße, ovale, bikonvexe, filmüberzogene Tabletten mit „T1“ auf einer Seite der Tablette gekennzeichnet. Tablettenmaße: ca. 16 mm x 8,5 mm.

### *Tapendolor 100 mg Retardtabletten*

# Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten

Blassbräunlich-gelbe, ovale, bikonvexe, filmüberzogene Tabletten mit „T2“ auf einer Seite der Tablette gekennzeichnet. Tablettenmaße: ca. 16 mm x 8,5 mm.

## *Tapendolor 150 mg Retardtabletten*

Blassrosa, ovale, bikonvexe, filmüberzogene Tabletten mit „T3“ auf einer Seite der Tablette gekennzeichnet. Tablettenmaße: ca. 16 mm x 8,5 mm.

## *Tapendolor 200 mg Retardtabletten*

Blassbräunlich-orange, ovale, bikonvexe, filmüberzogene Tabletten mit „T4“ auf einer Seite der Tablette gekennzeichnet. Tablettenmaße: ca. 18 mm x 8 mm.

## *Tapendolor 250 mg Retardtabletten*

Blassrosa, ovale, bikonvexe, filmüberzogene Tabletten mit der Markierung „T5“ auf einer Seite der Tablette. Tablettenmaße: ca. 18 mm x 8 mm.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Tapendolor ist indiziert zur Behandlung:

- starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.
- starker, chronischer Schmerzen bei Kindern über 6 Jahren und Jugendlichen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

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

Tapendolor sollte zweimal täglich eingenommen werden, ungefähr alle 12 Stunden.

#### **Erwachsene**

##### *Therapiebeginn*

##### *Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit keine Opioidanalgetika einnehmen*

Die Patienten sollten die Behandlung mit einer Einzeldosis von 50 mg Tapentadol als Retardtablette beginnen, die zweimal täglich eingenommen wird.

##### *Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit Opioidanalgetika einnehmen*

Wenn von Opioiden zu Tapendolor gewechselt und die Anfangsdosis gewählt wird, sollten die Art, die Anwendung und die mittlere Tagesdosis des vorhergehenden Arzneimittels berücksichtigt werden. Verglichen mit Patienten, die vor der Behandlung mit Tapendolor noch keine Opioide eingenommen haben, kann für Patienten, die derzeit Opioide einnehmen, möglicherweise eine höhere Initialdosis von Tapendolor notwendig sein.

##### *Einstellung und Erhaltungsdosis*

Nach Therapiebeginn sollte die Dosis unter engmaschiger Überwachung des verordnenden 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

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

Tapentadol als Retardtablette zweimal täglich alle 3 Tage geeignet ist, um eine adäquate Schmerzkontrolle bei der Mehrheit der Patienten zu erreichen.

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

## *Therapieabbruch*

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

## *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden mit Tapentadol Retardtabletten 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 Tapendolor mit Vorsicht angewendet und die Behandlung initial mit der kleinsten erhältlichen Dosisstärke, d. h. 50 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 4.2 und 5.2).

Tapentadol Retardtabletten 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*

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 Abschnitte 4.2 und 5.2).

## **Kinder und Jugendliche**

Die Dosierungsempfehlung für Kinder richtet sich nach Alter und Körpergewicht.

## *Therapiebeginn*

*Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit keine Opioidanalgetika einnehmen* Für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis unter 18 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis 1,5 mg pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Eine Anfangsdosis von 50mg sollte dennoch nicht überschritten werden. Von den verfügbaren Tablettenstärken sollten entweder 25 mg oder 50 mg als Anfangsdosis in Betracht gezogen werden.

## *Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit Opioidanalgetika einnehmen*

Bei der Umstellung von Opioiden auf Tapendolor und der Wahl der Anfangsdosis sollten die Art des bisherigen Arzneimittels, die Verabreichung und die mittlere Tagesdosis berücksichtigt werden. Dies kann bei Patienten, die derzeit Opioide einnehmen, höhere Anfangsdosen von Tapendolor erfordern als bei Patienten, die vor Beginn der Therapie mit Tapendolor keine Opioide eingenommen hatten.

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

## *Einstellung und Erhaltungsdosis*

Nach Beginn der Therapie sollte die Dosis unter engmaschiger Überwachung des verschreibenden Arztes individuell so eingestellt werden, dass eine adäquate Analgesie gewährleistet und Nebenwirkungen minimiert werden. Dosiserhöhungen von 25 mg für Patienten unter 40 kg Körpergewicht oder Dosiserhöhungen von 25 mg oder 50 mg für Patienten über 40 kg Körpergewicht sind erst nach mindestens 2 Tagen nach der letzten Dosiserhöhung vorzunehmen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 3,5 mg pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Die verfügbaren Tablettenstärken sollten nach Ermessen des verschreibenden Arztes in Erwägung gezogen werden, um eine optimale Dosis innerhalb des allgemein empfohlenen Dosisbereichs (1,5 mg/kg bis 3,5 mg/kg) zu erreichen. Eine Gesamtdosis von 500 mg pro Tag, d. h. 250 mg alle 12 Stunden, sollte nicht überschritten werden. Es hat sich gezeigt, dass einzelne Patienten von niedrigeren Dosen bis zu 1,0 mg/kg profitieren.

## *Therapieabbruch*

Nach einem plötzlichen Abbruch der Behandlung mit Tapentadol können Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient die Therapie mit Tapentadol nicht weiter benötigt, wird empfohlen, die Dosis schrittweise ausschleichen zu lassen, um Symptome eines Entzugs vorzubeugen.

## *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Tapendolor wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht, daher wird eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

## *Eingeschränkte Leberfunktion*

Tapendolor wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht, daher wird eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tapendolor ist bei Kindern unter 6 Jahren noch nicht nachgewiesen worden. Daher wird die Anwendung von Tapendolor in dieser Gruppe nicht empfohlen.

## Art der Anwendung

Tapendolor ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tablette ist – um die retardierte Freisetzung aufrecht zu erhalten – im Ganzen, ungeteilt und unzerkaut einzunehmen. Tapendolor sollte mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Tapendolor kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Tablettenmatrix der Tapentadol-Tablette wird möglicherweise nicht vollständig verdaut und kann im Stuhl des Patienten ausgeschieden werden und sichtbar sein. Allerdings hat dies keine klinische Relevanz, da der Wirkstoff der Tablette bereits aufgenommen wurde.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Tapendolor 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  $\mu$ -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**

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

## *Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)*

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Tapendolor 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. Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepeten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Ärzte sollten nach wiederholter Gabe von Tapentadol auf Entzugserscheinungen achten und ein plötzliches Absetzen vermeiden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

## *Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel*

Die gleichzeitige Anwendung von Tapendolor und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, 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 es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Tapendolor zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

## *Atemdepression*

Bei hoher Dosierung oder bei Patienten, die empfindlich auf  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten reagieren, kann Tapendolor zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund sollte Tapendolor bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht angewendet werden. Alternativ sollten Nicht- $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Tapendolor sollte bei diesen Patienten nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden. Eine eintretende Atemdepression ist wie jede andere durch  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten induzierte Atemdepression zu behandeln (siehe Abschnitt 4.9).

## *Schädelverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck*

Tapendolor 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  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonismus können bei Patienten mit Schädelverletzung den klinischen Verlauf verschleieren. Tapendolor sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

## *Krampfanfälle*

Tapentadol wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Tapendolor wird jedoch – wie andere Analgetika mit  $\mu$ -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 zusätzlich das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

## *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

## *Eingeschränkte Leberfunktion*

Patienten mit leichter bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen zweifachen beziehungsweise viereinhalbmaligen Anstieg bei systemischer Gabe verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Tapendolor sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2), insbesondere zu Beginn der Behandlung.

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

## *Anwendung bei Pankreas- und Gallenwegserkrankungen*

Wirkstoffe mit  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonistenaktivität können zu Spasmen des Sphinkter Oddi führen. Tapendolor sollte bei Patienten mit Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

## *Schlafbezogene Atmungsstörungen*

Opiode können schlafbezogene Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

## Gemischte Opioid-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten

Tapendolor sollte nur mit Vorsicht mit gemischten  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Buprenorphin) kombiniert werden. Wenn durch akute Schmerzsituationen bei Patienten, die Buprenorphin zur Behandlung von Opioidabhängigkeit erhalten, die Behandlung mit reinen  $\mu$ -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  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten höher, und unter diesen Umständen ist eine engmaschige Überwachung von Nebenwirkungen wie Atemdepression notwendig.

Tapendolor enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## Kinder und Jugendliche

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

Tapendolor wurde bei Kindern unter 6 Jahren nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2), daher wird die Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Tapendolor wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas nicht systematisch untersucht. Daher sollten pädiatrische Patienten mit Adipositas umfassend überwacht und die empfohlene Höchstdosis nicht überschritten werden.

Tapendolor wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht, daher wird die Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder anderen Arzneimitteln, die dämpfend auf das ZNS oder die Atmung wirken (andere Opioide, Antitussiva oder Substitutionsbehandlungen, Barbiturate, Antipsychotika, H1-Antihistaminika, Alkohol), erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Wenn eine kombinierte Therapie aus Tapendolor und einem Arzneimittel, das die Atmung oder das ZNS dämpft, erwogen wird, sollten deshalb die Dosis von einem oder beiden Wirkstoffen und die 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*

Tapendolor sollte nur mit Vorsicht mit gemischten  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Buprenorphin) kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tapendolor 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 Agitiertheit oder Diaphorese
- Tremor und Hyperreflexie
- Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  und induzierbarer oder okulärer Klonus.

Das Absetzen der serotoninergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Die Behandlung richtet 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 herabgesetzten Wirksamkeit führen oder das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Eine Behandlung mit Tapendolor 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 Noradrenalinspiegel führen, die in kardiovaskulären Nebenwirkungen wie einer hypertensiven Krise resultieren können.

# Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### *Schwangerschaft*

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tapentadol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogene Wirkung aufgezeigt. Es wurden jedoch eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität bei Dosen beobachtet, die zu übersteigerten pharmakologischen Effekten führten ( $\mu$ -Opioid bezogene ZNS-Wirkungen, 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).

Tapendolor sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle 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 nicht bekannt.

Die Anwendung von Tapendolor bei Frauen während und unmittelbar vor den Wehen und der Entbindung wird nicht empfohlen. Aufgrund des  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonismus von Tapentadol sollten Neugeborene, deren Mütter Tapentadol angewendet haben, hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden.

### *Stillzeit*

Es gibt keine Information darüber, ob Tapentadol in die Muttermilch übergeht. 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 sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### *Fertilität*

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Tapendolor 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

Tapendolor 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 Alkohol oder Beruhigungsmitteln zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollten informiert werden, ob das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen erlaubt ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten in placebokontrollierten Studien mit Tapentadol in Retardformulierung 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 in Retardformulierung und nach Markteinführung beobachtet wurden, auf. Diese sind nach Kategorie und Häufigkeit aufgelistet.

# Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ )
- Selten ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ )
- Sehr selten ( $< 1/10\,000$ )
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organsystem	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel*		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Gewichtsverlust		
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, depressive Stimmung, Schlafstörungen, Nervosität, Ruhelosigkeit	Desorientiertheit, Verwirrtheitszustand, Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen, abnorme Träume, euphorische Stimmung	Arzneimittel-abhängigkeit, abnormes Denken	Delirium**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz	Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen	Vermindertes Bewusstsein, Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens, mentale Beeinträchtigung, Synkope, Sedierung, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Hypästhesie, Parästhesie	Krampfanfall, Präsynkope, Koordinationsstörungen	
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Herzerkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen		Erröten	Erniedrigerter Blutdruck		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Atemdepression	

## Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Verstopfung	Erbrechen, Diarröh, Dyspepsie	Bauchbeschwerden	Gestörte Magenentleerung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hauthausschlag	Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Pollakisurie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertemperaturveränderung, trockene Schleimhäute, Ödeme	Arzneimittelentzugssyndrom, Störungen des Befindens, Reizbarkeit	Trunkenheitsgefühl, Gefühl der 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 in Retardformulierung 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 Suizid ist bekanntlich erhöht bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden. Zusätzlich werden Stoffe mit ausgeprägter Wirkung auf das monoaminerge System mit einem erhöhten Suizidrisiko bei Patienten, die unter Depressionen leiden, in Verbindung gebracht, insbesondere zu Beginn einer Behandlung. Für Tapentadol zeigten die Ergebnisse klinischer Studien und Berichte von der Anwendung nach der Markteinführung 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](http://www.bfarm.de) anzugeben.

### Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen, die mit Tapendolor behandelt werden, die gleichen sind wie bei Erwachsenen, die mit Tapendolor behandelt werden. In einer abgeschlossenen pädiatrischen Studie wurden für keine der untersuchten Altersuntergruppen neue Sicherheitsbedenken identifiziert. Es liegen nur begrenzt Daten aus klinischen Studien zu Entzugssymptomen bei Kindern vor, die die Retard-Formulierung von Tapentadol anwenden.

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

## **4.9 Überdosierung**

### *Symptome*

Hinsichtlich einer Überdosierung von Tapentadol bei Menschen liegen sehr begrenzte Erfahrungen vor. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass nach einer Intoxikation mit Tapentadol ähnliche Symptome wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika mit  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonismus zu erwarten sind. Prinzipiell umfassen diese Symptome bezogen auf die klinische Situation insbesondere Miosis, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Krämpfe und Atemdepression bis hin zum Atemstillstand.

### *Behandlung*

Bei einer Überdosierung sollten vornehmlich durch den  $\mu$ -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  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Antidote bei einer 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 resorbierten Wirkstoff zu entfernen. Diese kann mit Aktivkohle oder über eine Magenspülung innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme erfolgen. Vor dem Versuch einer gastorintestinalen Dekontamination, 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  $\mu$ -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 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 Wirkung von Tapentadol wie bei einem starken Opioid gezeigt werden, das als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde. Bei einer Studie zur schmerzhaften diabetischen peripheren Neuropathie war Tapentadol gegenüber dem Placebo, das als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde, überlegen.

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

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

## *Kinder und Jugendliche*

Die Erweiterung der Indikation auf Kinder > 6 Jahre basiert auf der Extrapolation von Erwachsenendosierungen sowie einer Simulation eines populations-Pharmakokinetischen-Modells. Mit den Dosisempfehlungen für Kinder wird eine ähnliche Tapentadol-Exposition wie bei Erwachsenen erreicht.

Eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Nicht-Unterlegenheitsstudie (KF5503/66) wurde an 69 Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren durchgeführt, die unter starken Schmerzen litten, die voraussichtlich mindestens 14 Tage lang eine Opioide behandlung erfordern würden. 45 dieser Kinder wurden in die Tapentadol retard Gruppe randomisiert. Die Kinder wurden während eines 14-tägigen Behandlungszeitraums mit gewichtsangepassten Dosen zwischen 25 mg und 250 mg Tapentadol retard zweimal täglich oder äquivalenten Dosen des Vergleichsarzneimittels behandelt. Das Sicherheitsprofil von Tapentadol retard bei diesen Kindern war vergleichbar mit dem Vergleichsmedikament und ähnelte dem Sicherheitsprofil, das bei mit Tapentadol retard behandelten Erwachsenen beobachtet wurde. Das Sicherheitsprofil von Tapentadol Retard blieb in einer offenen Verlängerungsphase von bis zu einem Jahr mit 9 Kindern unverändert.

## *Post-marketing Daten*

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

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

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Resorption*

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einzeldosis (nüchtern) von Tapentadol in Retardformulierung liegt bei ungefähr 32 % aufgrund des extensiven First-Pass-Metabolismus. Maximale Serumkonzentrationen von Tapentadol wurden zwischen 3 und 6 Stunden nach Einnahme der Retardtabletten beobachtet.

Dosisproportionale Anstiege der AUC wurde nach Einnahme der Retardtabletten über den therapeutischen Dosierungsbereich hinweg beobachtet.

Eine Studie mit mehreren Dosierungen 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 scheinbare Halbwertszeit von Tapentadol bestimmt wurde. Am zweiten Tag der Behandlung mit Tapentadol wurden Steady State Serumkonzentrationen erreicht.

### *Auswirkungen von Nahrungsmitteln*

Die AUC und C<sub>max</sub> nahmen um 8 % beziehungsweise 18 % zu, wenn die Retardtabletten nach einem kalorienreichen Frühstück mit hohem Fettgehalt eingenommen wurden. Dem wurde keine klinische Relevanz beigemessen, da es innerhalb der normalen interpersonellen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Tapentadol liegt. Tapentadol in Retardformulierung kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### *Verteilung*

## **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

Tapentadol wird im gesamten Körper verteilt. Nach der intravenösen Anwendung 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 % des Wirkstoffs 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 5 bis 6 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Pharmakokinetische Interaktionen*

Tapentadol wird in erster Linie über die Glucuronidierung metabolisiert und nur ein kleiner Teil über oxidative Stoffwechselwege.

Da die Glucuronidierung ein System mit hoher Kapazität und niedriger Affinität ist, das auch im Krankheitsfall nicht leicht zu sättigen ist, und die therapeutischen Wirkstoffkonzentrationen im Allgemeinen deutlich unterhalb der Konzentrationen liegen, die für eine potenzielle Hemmung der Glucuronidierung notwendig sind, ist die Wahrscheinlichkeit klinisch relevanter Wechselwirkungen durch Glucuronidierung sehr

## **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

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

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

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

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

### Kinder und Jugendliche

#### *Resorption*

Unter Verwendung einer gewichtsangepassten Dosierung lagen die mittleren Serumkonzentrationen von Tapentadol, die bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, im Bereich der Konzentrationen, die bei erwachsenen Probanden beobachtet wurden.

#### *Effekte durch Nahrungsmittel*

Eine spezielle Studie zur Wirkung von Nahrungsmitteln wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht durchgeführt. In der Phase-II/III-Studie an Kindern und Jugendlichen wurde Tapendolor unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht. Basierend auf Wirksamkeitsdaten, die während der Studie bei Kindern und Jugendlichen erhoben wurden, scheint der Nahrungsmitteleffekt keine klinische Relevanz zu haben. Tapendolor kann mit oder ohne Nahrung verabreicht werden.

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug die mittlere ( $\pm$  SD) scheinbare orale Clearance (CL/F) von Tapentadol nach oraler Verabreichung von Tapentadol-retard-Tabletten bei Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren 135 l/h ( $\pm$  51 l/h) und 180 l/h ( $\pm$  45 l/h) für Kinder im Alter von 12 bis unter 18 Jahren.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion*

Tapendolor wurde bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nicht untersucht.

#### *Pharmakokinetische Interaktionen*

# Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten

Es wurden keine speziellen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

## 5.3 Prälkinische 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 ( $\mu$ -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 in 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 in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Junge Ratten wurden vom 6. bis zum 90. Tag nach der Geburt behandelt, was den Entwicklungszeitraum abdeckte, der beim Menschen dem Säuglingsalter, der Kindheit und der Adoleszenz Jugend entspricht. Während der ersten 3 Behandlungstage wurde bei Dosen von  $\geq 25$  mg/kg/Tag (LOAEL = niedrigste Dosis bei der eine toxische Wirkung nachgewiesen wurde) eine zahlenmäßig höhere Mortalitätsrate beobachtet, wobei die Tapentadol-Plasmaexposition mit der vorhergesagten klinischen Plasmaexposition bei Kindern vergleichbar war. Tapentadol wurde von Jungtieren, die älter als 10 Tage waren, gut vertragen. Es gab keine behandlungsbedingten klinischen Symptome, Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme, die Entwicklung vor dem Entwöhnen oder die Fortpflanzungsentwicklung, das Wachstum der Röhrenknochen, die motorische Aktivität, das Verhalten oder das Lernen und das Gedächtnis. Organgewichte und makroskopische oder mikroskopische Auswertungen zeigten keine behandlungsbedingten Veränderungen. Tapentadol hatte keinen Einfluss auf die sexuelle Entwicklung, Paarungs oder Trächtigkeitsparameter der behandelten Tiere.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Tablettenkern:*

Hypromellose

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

*Filmüberzug:*

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

**Titandioxid (E171)**

**Macrogol 3000**

**Triacetin**

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172) (*nur Tapendolor 100 mg, 150 mg, 200 mg und 250 mg*)

Eisen(III)-oxid (E172) (*nur Tapendolor 150 mg, 200 mg and 250 mg*)

Eisen(II,III)-oxid (E172) (*nur Tapendolor 250 mg*)

## **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**

Tablettenbehältnis (HDPE) mit manipulationssicherem kindergesichertem Verschluss (PP) mit 20 (*nur Tapendolor 50 mg*), 30, 60 (2 x 30) oder 100 Retardtabletten in einer Faltschachtel.

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**

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606 0  
Fax: (04721) 606 333  
E-Mail: info@tad.de

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

7000338.00.00  
7000339.00.00  
7000340.00.00  
7000341.00.00  
7000342.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

# **Tapendolor® 50 mg/- 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 250 mg Retardtabletten**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2025

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel