

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
25 mg Retardtabletten  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
50 mg Retardtabletten  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
100 mg Retardtabletten  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
150 mg Retardtabletten  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
200 mg Retardtabletten  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
250 mg Retardtabletten

Tapentadol

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG****Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
25 mg**

Jede Retardtablette enthält 29,12 mg  
Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu 25 mg  
Tapentadol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
25 mg enthält 1,330 mg Lactose.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
50 mg**

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
50 mg enthält 3,026 mg Lactose.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
100 mg**

Jede Retardtablette enthält 116,48 mg  
Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu  
100 mg Tapentadol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
100 mg enthält 3,026 mg Lactose.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
150 mg**

Jede Retardtablette enthält 174,72 mg  
Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu  
150 mg Tapentadol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
150 mg enthält 3,026 mg Lactose.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
200 mg**

Jede Retardtablette enthält 232,96 mg  
Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu  
200 mg Tapentadol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
200 mg enthält 3,026 mg Lactose.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
250 mg**

Jede Retardtablette enthält 291,20 mg  
Tapentadolhydrochlorid äquivalent zu  
250 mg Tapentadol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
250 mg enthält 3,026 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
25 mg**

Leicht braunorange, filmüberzogene, länglich  
geformte Tabletten (5,5 mm × 10 mm), auf  
einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und  
auf der anderen Seite mit „H9“ gekenn-  
zeichnet.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
50 mg**

Weißer, filmüberzogene, länglich geformte  
Tabletten (6,5 mm × 15 mm), auf einer Seite  
mit dem Grünenthal-Logo und auf der an-  
deren Seite mit „H1“ gekennzeichnet.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
100 mg**

Blassgelber, filmüberzogene, länglich geformte  
Tabletten (6,5 mm × 15 mm), auf einer  
Seite mit dem Grünenthal-Logo und auf der  
anderen Seite mit „H2“ gekennzeichnet.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
150 mg**

Blassrosafarbene, filmüberzogene, länglich  
geformte Tabletten (6,5 mm × 15 mm), auf  
einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und  
auf der anderen Seite mit „H3“ gekenn-  
zeichnet.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
200 mg**

Blassorangefarbene, filmüberzogene, läng-  
lich geformte Tabletten (7 mm × 17 mm), auf  
einer Seite mit dem Grünenthal-Logo und  
auf der anderen Seite mit „H4“ gekenn-  
zeichnet.

**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
250 mg**

Braunrote, filmüberzogene, länglich geformte  
Tabletten (7 mm × 17 mm), auf einer Sei-  
te mit dem Grünenthal-Logo und auf der  
anderen Seite mit „H5“ gekennzeichnet.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard ist  
indiziert für die Behandlung starker, chroni-  
scher Schmerzen bei Erwachsenen, die nur  
mit Opioidanalgetika angemessen behandelt  
werden können.

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

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

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard soll-  
te zweimal täglich eingenommen werden,  
ungefähr alle 12 Stunden.

**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 Tapentadol Aachen-  
Pharma GRT retard gewechselt und die  
Anfangsdosis gewählt wird, sollten die Art,  
die Anwendung und die mittlere Tagesdosis

des vorhergehenden Arzneimittels berück-  
sichtigt werden. Verglichen mit Patienten,  
die derzeit noch keine Opioidanalgetika ein-  
genommen haben, kann möglicherweise eine  
höhere Initialdosis von Tapentadol Aachen-  
Pharma GRT retard notwendig sein.

**Einstellung und Erhaltungsdosis**

Nach Therapiebeginn sollte die Dosis unter  
engmaschiger Überwachung des verschrei-  
benden Arztes individuell so eingestellt  
werden, dass eine adäquate Analgesie er-  
reicht wird und die Nebenwirkungen mini-  
miert werden.

Die Erfahrung aus klinischen Prüfungen hat  
gezeigt, dass ein Einstellungsschema mit  
Steigerungen um 50 mg Tapentadol als Re-  
tardtablette zweimal täglich alle 3 Tage ge-  
eignet ist, um eine adäquate Schmerzkon-  
trolle bei der Mehrheit der Patienten zu er-  
reichen. Für die individuelle Dosierungsein-  
stellung kann auch 25 mg Tapentadol als  
Retardtablette eingesetzt werden.

Gesamtagesdosen von Tapentadol Aachen-  
Pharma GRT retard von mehr als 500 mg  
Tapentadol wurden bisher nicht untersucht  
und werden daher nicht empfohlen.

**Therapieabbruch**

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

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit leicht oder mäßig einge-  
schränkter Nierenfunktion ist eine Dosisan-  
passung nicht erforderlich (siehe Abschnitt  
5.2).

Bei Patienten mit stark eingeschränkter  
Nierenfunktion wurden mit Tapentadol  
Aachen-Pharma GRT retard keine kontrol-  
lierten Wirksamkeitsstudien durchgeführt.  
Daher wird eine Anwendung in dieser Pa-  
tientengruppe nicht empfohlen (siehe Ab-  
schnitte 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 retard 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 Retard-  
tablette nicht empfohlen. Die weitere Be-  
handlung sollte eine Analgesie aufrechterhal-  
ten bei einer akzeptablen Verträglichkeit  
(siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
wurde an Patienten mit stark eingeschränk-  
ter Leberfunktion nicht untersucht. Daher  
wird empfohlen, Tapentadol bei dieser Pa-  
tientengruppe nicht anzuwenden (siehe Ab-  
schnitt 4.4 und 5.2).

**Ältere Patienten (Personen ab 65 Jahre)**

Im Allgemeinen ist eine Dosisanpassung bei  
älteren Patienten nicht erforderlich. Da bei

älteren Patienten jedoch eher eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt, sollte die Dosis vorsichtig gewählt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

#### **Kinder und Jugendliche**

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

#### **Art der Anwendung**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard ist – um die retardierte Freisetzung aufrecht zu erhalten – ganz, ungeteilt und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Tablettenmatrix der Tapentadol-Tablette könnte nicht vollständig verdaut worden sein und kann ggf. im Stuhl scheinbar unversehrt ganz oder teilweise wiedergefunden werden. Allerdings hat die Ausscheidung der Tablettenmatrix keine klinische Relevanz, da der Wirkstoff der Tablette bereits daraus aufgenommen wurde.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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**

#### **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 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. Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-

seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

#### **Risiko der gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen**

Die gleichzeitige Anwendung von Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 retard 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  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten reagieren, kann Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund sollte Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ sollten Nicht- $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard sollte bei diesen Patienten nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung in der niedrigsten effektiven Dosierung 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**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 verschleiern. Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

#### **Krampfanfälle**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht

systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden mit Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 retard 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 retard 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  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonistenaktivität können zu Spasmen des Sphinkter Oddi führen. Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 retard 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.

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

#### 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 retard und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen, die dämpfend auf das ZNS oder die Atmung wirken (andere Opioide, Antitussiva oder Substitutionsbehandlungen, Barbiturate, Antipsychotika, H1-Antihistaminika, Alkohol), erhöht aufgrund der zusätzlichen zentral dämpfenden Wirkung das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Wenn eine kombinierte Therapie aus Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod.

**Gemischte Opioid-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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).

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 Diaphoresis
- 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. Gegenmaßnahmen richten sich nach Art und Schwere der Symptome.

Die Elimination von Tapentadol läuft hauptsächlich über die Konjugation mit Glucuron säure, 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 Aachen-Pharma GRT retard 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.

#### 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 ( $\mu$ -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 retard 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 retard 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 eingenommen haben, hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden.

**Stillzeit**

Es gibt keine Information über die Ausscheidung von Tapentadol in die menschliche Milch. Aus Studien mit neugeborenen Ratten, die von Tapentadol behandelten Muttertieren 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 retard sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

**Fertilität**

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

Klinische Studien, die mit Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 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 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.

NEBENWIRKUNGEN					
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, Verwirrheitszustand, Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen, abnorme Träume, euphorische Stimmung	Arzneimittelabhängigkeit, 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		
Herzkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen		Erröten	Erniedrigter Blutdruck		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Atemdepression	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Verstopfung	Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie	Bauchbeschwerden	Gestörte Magenentleerung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag	Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt, Pollakisurie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertemperaturveränderung, trockene Schleimhäute, Ödeme	Arzneimittelentzugssyndrom, Störungen des Befindens, Reizbarkeit	Trunkenheitsgefühl, 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.

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; Opioid; andere Opioid  
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 Schmerzständen 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. 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).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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).

#### 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 Kombina-

tion 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 Einfachdosis (nüchtern) von Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 zwischen 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 beigegeben, da es innerhalb der normalen interpersonellen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Tapentadol liegt. Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard 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 %.

#### Metabolismus

Bei Menschen besteht ein ausgeprägter Metabolismus von Tapentadol. Ungefähr 97 % der Muttersubstanz werden metabolisiert. Der wichtigste Stoffwechselweg bei Tapentadol besteht in der Konjugation mit Glucuronsäure zu Glucuroniden. Nach oraler Anwendung werden ungefähr 70 % der Dosis als konjugierte Form in den Urin ausgeschieden (55 % als Glucuronid und 15 % als Sulfat von Tapentadol). Uridin-Diphosphat-Glucuronyl-Transferase (UGT) ist das primäre an der Glucuronidierung beteiligte Enzym (hauptsächlich UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 Isoformen). Insgesamt werden 3 % der aktiven Substanz in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden. Tapentadol wird zusätzlich durch CYP2C9 und CYP2C19 zu N-Desmethyl-Tapentadol

(13 %) und durch CYP2D6 zu Hydroxy-Tapentadol (2 %) metabolisiert. Diese werden durch Konjugation weiter verstoffwechselt. Daher ist der durch das Cytochrom-P450-System vermittelte Wirkstoffmetabolismus weniger bedeutend als die Glucuronidierung.

Keiner der Metabolite ist an der analgetischen Wirkung beteiligt.

#### Elimination

Tapentadol und seine Metabolite werden fast ausschließlich (99 %) über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance nach intravenöser Gabe beträgt 1530 +/- 177 ml/min. Die terminale Halbwertszeit beträgt nach oraler Gabe durchschnittlich 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 gering. Im Rahmen von Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Paracetamol, Naproxen, Acetylsalicylsäure und Probenecid wurde ein möglicher Einfluss dieser Wirkstoffe auf die Glu-

curonidierung 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 ( $\mu$ -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 F<sub>1</sub>-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

25 mg,

Tablettenkern:

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug:

Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

50 mg Tablettenkern:

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug:

Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)  
Polypropylenglycol

100 mg Tablettenkern:

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Tablettenüberzug:  
Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)  
Polypropylenglycol  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)

150 mg Tablettenkern:

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Tablettenüberzug:  
Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)  
Polypropylenglycol  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

200 mg Tablettenkern:

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Tablettenüberzug:  
Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)  
Polypropylenglycol  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

250 mg Tablettenkern:

Hypromellose  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Tablettenüberzug:  
Hypromellose  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)  
Polypropylenglycol  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
25 mg

2 Jahre

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
25 mg

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen  
Packungen 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40,  
50, 54, 56, 60, 90, 100 Retardtabletten

PVC/PVDC-Aluminium perforierte Blister zur  
Abgabe von Einzeldosen 10  $\times$  1, 14  $\times$  1,  
20  $\times$  1, 28  $\times$  1, 30  $\times$  1, 50  $\times$  1, 56  $\times$  1,  
60  $\times$  1, 90  $\times$  1, 100  $\times$  1 Retardtablette und  
Klinikpackungen mit 10  $\times$  1, 14  $\times$  1, 20  $\times$  1,  
28  $\times$  1, 30  $\times$  1, 50  $\times$  1, 56  $\times$  1, 60  $\times$  1,  
90  $\times$  1, 100  $\times$  1 Retardtablette.

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg

PVC/PVDC-Aluminium/Papier/PET-Blister-  
packungen  
Packungen mit 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40,  
50, 54, 56, 60, 90 und 100 Retardtabletten.

PVC/PVDC-Aluminium/Papier/PET perforier-  
te Blister zur Abgabe von Einzeldosen  
Packungen mit 10  $\times$  1, 14  $\times$  1, 20  $\times$  1,  
28  $\times$  1, 30  $\times$  1, 50  $\times$  1, 56  $\times$  1, 60  $\times$  1,  
90  $\times$  1 und 100  $\times$  1 Retardtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-  
ckungsgrößen 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)**

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
25 mg Retardtabletten: 84740.00.00  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
50 mg Retardtabletten: 76271.00.00  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
100 mg Retardtabletten: 76272.00.00  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
150 mg Retardtabletten: 76273.00.00  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
200 mg Retardtabletten: 76274.00.00  
Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
250 mg Retardtabletten: 76275.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG**Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
25 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:  
11.04.2013  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
13.04.2016

Tapentadol Aachen-Pharma GRT retard  
50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg

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

**10. STAND DER INFORMATION**

10/2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig/Betäubungsmittel.  
Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt