

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tapentadol Viatris 25 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat äquivalent zu 25 mg Tapentadol.

Tapentadol Viatris 50 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat äquivalent zu 50 mg Tapentadol.

Tapentadol Viatris 100 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat äquivalent zu 100 mg Tapentadol.

Tapentadol Viatris 150 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat äquivalent zu 150 mg Tapentadol.

Tapentadol Viatris 200 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat äquivalent zu 200 mg Tapentadol.

Tapentadol Viatris 250 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält Tapentadolphosphat äquivalent zu 250 mg Tapentadol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Tapentadol Viatris 25 mg
Bräunliche, längliche, bikonvexe Retardtabletten (6 mm × 12 mm) mit Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol Viatris 50 mg
Weiße, längliche, bikonvexe Retardtabletten (6 mm × 13 mm) mit Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol Viatris 100 mg
Gelbliche, längliche, bikonvexe Retardtabletten (7 mm × 14 mm) mit Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol Viatris 150 mg
Hellrote, längliche, bikonvexe Retardtabletten (7 mm × 15 mm) mit Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol Viatris 200 mg
Gelbe, längliche, bikonvexe Retardtabletten (8 mm × 16 mm) mit Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tapentadol Viatris 250 mg

Rotbraune, längliche, bikonvexe Retardtabletten (9 mm × 18 mm) mit Bruchkerben auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Tapentadol Viatris sollte 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 Viatris beginnen, die zweimal täglich eingenommen wird.

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit Opioidanalgetika einnehmen

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

Einstellung und Erhaltungsdosis

Nach Therapiebeginn sollte die Dosis unter engmaschiger Überwachung des verschreibenden Arztes individuell so eingestellt werden, dass eine adäquate Analgesie erreicht wird und die Nebenwirkungen minimiert werden.

Die Erfahrung aus klinischen Prüfungen hat gezeigt, dass ein Einstellungsschema mit Steigerungen um 50 mg Tapentadol als Retardtablette zweimal täglich alle 3 Tage geeignet ist, um eine adäquate Schmerzkontrolle bei der Mehrheit der Patienten zu erreichen. Für die individuelle Dosierungseinstellung kann auch die 25 mg-Stärke eingesetzt werden.

Gesamttagesdosen von mehr als 500 mg Tapentadol mit retardierter Freisetzung 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 ausschleichen zu lassen, um Symptome eines Entzugs zu vermeiden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden mit Tapentadol 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 eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Tapentadol Viatris mit Vorsicht angewendet und die Behandlung initial mit der kleinsten erhältlichen Dosisstärke, d. h. Tapentadol Viatris 25 mg, begonnen werden. Die Einnahme soll nicht häufiger als einmal alle 24 Stunden erfolgen. Zu Beginn einer Therapie wird eine tägliche Dosis von mehr als 50 mg Tapentadol als Retardtablette nicht empfohlen. Die weitere Behandlung sollte eine Analgesie aufrechterhalten bei einer akzeptablen Verträglichkeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tapentadol Retardtabletten wurden an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Daher wird empfohlen, Tapentadol bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (Personen ab 65 Jahre)

Im Allgemeinen ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht erforderlich. Da bei älteren Patienten jedoch eher eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt, sollte die Dosis vorsichtig gewählt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tapentadol Viatris bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung von Tapentadol Viatris in dieser Gruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Tapentadol Viatris ist zur Einnahme bestimmt.

Die Retardtablette darf nicht zerstoßen oder zerkaut werden, um die retardierte Wirkstofffreisetzung aufrecht zu erhalten. Tapentadol Viatris sollte mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Tapentadol Viatris kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Tablettenmatrix wird möglicherweise nicht vollständig verdaut, so dass sie ausgeschieden werden und im Stuhl des Patienten zu sehen sein kann. Allerdings hat die Ausscheidung der Tablettenmatrix keine klinische Relevanz, da der Wirkstoff der Tablette bereits daraus aufgenommen wurde.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Situationen, in denen Arzneimittel mit μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus kontraindiziert sind, wie z. B. bei Patienten mit ausgeprägter Atemdepression (in nicht

überwachten Situationen oder bei fehlender Reanimationsausrüstung) und bei Patienten mit akutem oder starkem Bronchialasthma oder Hyperkapnie.

- Patienten mit bestehendem oder Verdacht auf paralytischen Ileus.
- 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 Opioid-Gebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioid-Gebrauchsstörung (sog. „opioid use disorder“ – OUD) entwickeln. Der Missbrauch oder eine absichtliche falsche Anwendung von Tapentadol Viatris kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioid-Gebrauchsstörung 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 Opioid-Gebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tapentadol Viatris und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Tapentadol Viatris zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte eine Reduzierung der Dosis eines oder beider Arzneimittel in Betracht gezogen werden und die Dauer der gleichzeitigen Behandlung sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression oder 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 μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten reagieren, kann Tapentadol Viatris zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen.

Aus diesem Grund sollte Tapentadol Viatris bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ sollten Nicht- μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Tapentadol Viatris sollte bei diesen Patienten nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung in der niedrigsten effektiven Dosierung angewendet werden. Eine eintretende Atemdepression ist wie jede andere durch μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten induzierte Atemdepression zu behandeln (siehe Abschnitt 4.9).

Schädelverletzungen und erhöhter intrakranieller Druck

Tapentadol Viatris sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die besonders empfindlich gegenüber den intrakraniellen Auswirkungen einer Kohlendioxid-Retention sind, wie beispielsweise Patienten mit Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks, eingeschränktem Bewusstsein oder komatöse Patienten. Analgetika mit μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus können bei Patienten mit Schädelverletzung den klinischen Verlauf verschleiern. Tapentadol Viatris sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Tapentadol Retardtabletten wurden bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Tapentadol Viatris wird jedoch – wie andere Analgetika mit μ -Opioid-Rezeptoragonistischer 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 zudem das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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 4.2 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 Viatris sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2), besonders zu Beginn der Behandlung.

Tapentadol Retardtabletten wurden 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 μ -Opioid-Rezeptor-Agonistenaktivität können zu Spasmen des Sphinkter Oddi führen. Tapentadol Viatris 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 Viatris sollte nur mit Vorsicht mit gemischten μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Buprenorphin) kombiniert werden. Wenn durch akute Schmerzsituationen bei Patienten, die Buprenorphin zur Behandlung von Opioidabhängigkeit erhalten, die Behandlung mit reinen μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Tapentadol) notwendig wird, sollten Behandlungsalternativen (z. B. vorübergehende Unterbrechung der Buprenorphingabe) in Betracht gezogen werden. Nach Berichten ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Buprenorphin der Dosierungsbedarf von reinen μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten höher, und unter diesen Umständen ist eine engmaschige Überwachung von Nebenwirkungen wie Atemdepression notwendig.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tapentadol Viatris und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandte Substanzen, die dämpfend auf das ZNS oder die Atmung wirken (andere Opiode, Antitussiva oder Substitutionsbehandlungen, Barbiturate, Antipsychotika, H_1 -Antihistaminika, Alkohol) erhöht aufgrund der zusätzlichen zentral dämpfenden Wirkung das Risiko von Sedierung, Atemwegsdepression, Koma und Tod. Wenn eine kombinierte Therapie aus Tapentadol Viatris 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, von Atemdepression und Tod.

Gemischte Opioid-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten

Tapentadol Viatris sollte nur mit Vorsicht mit gemischten μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten (wie Pentazocin, Nalbuphin) oder partiellen μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten (wie Buprenorphin) kombiniert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tapentadol Viatris 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 serotoninergeren 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 einer der folgenden Punkte beobachtet wird:

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

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

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

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

Eine Behandlung mit Tapentadol Viatris 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

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 Dosierungen beobachtet, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten (μ -Opioid bezogene ZNS-Effekte, die in Zusammenhang mit der Dosierung oberhalb des therapeutischen Bereichs stehen). Wirkungen auf die postnatale Entwicklung wurden bereits bei einer Exposition

beobachtet, die dem mütterlichen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) entsprach (siehe Abschnitt 5.3).

Tapentadol Viatris 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 nicht bekannt. Die Anwendung von Tapentadol Viatris bei Frauen während und unmittelbar vor den Wehen und der Entbindung wird nicht empfohlen. Aufgrund des μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus von Tapentadol sollten Neugeborene, deren Mütter Tapentadol eingenommen haben, hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden.

Stillzeit

Es gibt keine Information 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 Viatris sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Tapentadol Viatris 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 Viatris kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es eine dämpfende Wirkung auf die Funktion des zentralen Nervensystems haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist vor allem zu Beginn der Behandlung, wenn die Dosis geändert wird sowie in Verbindung mit der Anwendung von Alkohol oder Beruhigungsmitteln zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollten informiert werden, ob das Fahren und das Bedienen von Maschinen erlaubt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten in placebokontrollierten Studien mit Tapentadol Retardtabletten auftraten, waren vorwiegend von geringer bis mäßiger Schwere. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem (Übelkeit, Schwindel, Verstopfung, Kopfschmerzen und Somnolenz).

Die nachfolgende Tabelle führt Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Tapentadol Retardtabletten und nach Markteinführung beobachtet wurden, auf. Sie sind nach Klassen und Häufigkeiten gelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als 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 auf Seite 4

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

Bei einer Überdosierung sollten vornehmlich durch den μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus hervorgerufene Symptome behandelt werden. Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Tapentadol müssen vorrangig die Atemwege frei gemacht werden. Anschließend

NEBENWIRKUNGEN					
Systemorganklasse	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	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 Unterhautgewebes		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.

muss eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung eingeleitet werden. Reine μ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Antidote bei der durch Opioidüberdosierung bedingten Atemdepression. Die nach einer Überdosierung entstehende Atemdepression kann länger als die Wirkung des Opioid-Rezeptor-Antagonisten anhalten. Die Verabreichung eines Opioid-Rezeptor-Antagonisten ersetzt nach einer Opioidüberdosierung nicht die kontinuierliche Überwachung der Atemwege, der Atmung und des Kreislaufs. Bei suboptimalem oder nur kurzzeitigem Ansprechen auf

einen Opioid-Rezeptor-Antagonisten sollte nach Vorgaben des jeweiligen Herstellers eine zusätzliche Dosis eines Antagonisten (z. B. Naloxon) verabreicht werden. Eine Entgiftung des Gastrointestinaltrakts kann hilfreich sein, um nicht absorbierten Wirkstoff zu entfernen. Diese kann mit Aktivkohle oder über eine Magenspülung innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme erfolgen. Vor der Entgiftung muss die Atmung sichergestellt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; andere Opiode, ATC-Code: N02AX06.

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

Tapentadol erwies sich in präklinischen Modellen für nozizeptive, neuropathische, viszerale und entzündliche Schmerzen als wirksam. Die Wirksamkeit 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 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 suprathérapeutischer Tapentadol-Dosen keine Wirkung auf das QT-Intervall nachgewiesen werden. In ähnlicher Weise hatte Tapentadol keinen relevanten Einfluss auf andere EKG-Parameter (Herzfrequenz, PR-Intervall, QRS-Dauer, T-Wellen- oder U-Wellen-Morphologie).

Post-marketing Daten

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einfachdosis (nüchtern) von Tapentadol als Retardtabletten liegt bei ungefähr 32 % aufgrund des extensiven First-Pass-Metabolismus. Maximale Serumkonzentrationen von Tapentadol wurden zwischen 3 und

6 Stunden nach Einnahme der Retardtabletten beobachtet.

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

Eine Studie mit 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 Viatris kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Ältere 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 Glucuronidierung von Tapentadol untersucht. Die Studien mit den Wirkstoffen Naproxen (500 mg zweimal täglich für zwei Tage) und Probenecid (500 mg zweimal täglich für zwei Tage) zeigten einen Anstieg der AUC von Tapentadol um 17 % beziehungsweise um 57 %. Insgesamt konnte in diesen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Serumkonzentrationen von Tapentadol beobachtet werden.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Tapentadol hat keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten, aber die *In-utero*-Überlebensrate war bei hohen Dosen reduziert. Es ist nicht bekannt, ob diese Wirkung über das Männchen oder das Weibchen verursacht wurde. Tapentadol zeigte keine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen nach intravenöser und subkutaner Exposition. Es wurde jedoch eine verzögerte Entwicklung und Embryotoxizität nach Anwendung von Dosierungen, die zu übersteigerten pharmakodynamischen Effekten führten, beobachtet (μ -Opioid bezogene ZNS-Effekte, die in Zusammenhang mit der Dosierung oberhalb des therapeutischen Bereichs stehen). Nach intravenöser Gabe bei Ratten wurde eine verminderte *In-utero*-Überlebensrate beobachtet. Tapentadol führte bei Ratten bereits bei Dosierungen, die keine Toxizität bei den Muttertieren hervorriefen, zu einer erhöhten Mortalität von F₁-Jungtieren, die zwischen Tag 1 und Tag 4 post partum direkt über die Milch exponiert waren. Es wurden keine Wirkungen auf neurologische Verhaltensparameter festgestellt.

Die Ausscheidung über die Muttermilch wurde bei gesäugten Rattenjungtieren, deren Mütter mit Tapentadol behandelt wurden, untersucht. Die Jungtiere waren dosisabhängig Tapentadol und Tapentadol-O-Glucuronid ausgesetzt. Hieraus wird geschlossen, dass Tapentadol über die Muttermilch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Tablettenüberzug

Hypromellose
Glycerol
Talkum
Mikrokristalline Cellulose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172) (nur Stärken 25, 100, 150, 200 und 250 mg)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172) (nur Stärken 25, 100 und 200 mg)

Eisen(II,III)-oxid (E 172) (nur Stärken 25, 100, 150, 200 und 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

Perforierte PVC/PE/PVDC-Aluminium-Einzeldosis-Blisterverpackung

Tapentadol Viatris 25 mg

20 \times 1, 30 \times 1, 40 \times 1, 50 \times 1, 54 \times 1, 60 \times 1 oder 100 \times 1 Retardtablette.

Tapentadol Viatris 50, 100, 150, 200, 250 mg

20 \times 1, 24 \times 1, 30 \times 1, 50 \times 1, 54 \times 1, 60 \times 1 oder 100 \times 1 Retardtablette.

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

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

Tapentadol Viatris 25 mg Retardtabletten:
7006590.00.00
Tapentadol Viatris 50 mg Retardtabletten:
7006591.00.00
Tapentadol Viatris 100 mg Retardtabletten:
7006592.00.00
Tapentadol Viatris 150 mg Retardtabletten:
7006593.00.00
Tapentadol Viatris 200 mg Retardtabletten:
7006594.00.00
Tapentadol Viatris 250 mg Retardtabletten:
7006595.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.11.2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig; Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt