

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tapentadol STADA® 25 mg Retardtabletten
 Tapentadol STADA® 50 mg Retardtabletten
 Tapentadol STADA® 100 mg Retardtabletten
 Tapentadol STADA® 150 mg Retardtabletten
 Tapentadol STADA® 200 mg Retardtabletten
 Tapentadol STADA® 250 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Tapentadol STADA® 25 mg Retardtabletten**

Jede Retardtablette enthält 25 mg Tapentadol (als Phosphat).

Tapentadol STADA® 50 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 50 mg Tapentadol (als Phosphat).

Tapentadol STADA® 100 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 100 mg Tapentadol (als Phosphat).

Tapentadol STADA® 150 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 150 mg Tapentadol (als Phosphat).

Tapentadol STADA® 200 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 200 mg Tapentadol (als Phosphat).

Tapentadol STADA® 250 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 250 mg Tapentadol (als Phosphat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Tapentadol STADA® 25 mg Retardtabletten

Bräunliche, längliche, bikonvexe, filmüberzogene Tablette (5,7 mm × 12,2 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.

Tapentadol STADA® 50 mg Retardtabletten

Weiß, längliche, bikonvexe, filmüberzogene Tablette (6,2 mm × 13,2 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.

Tapentadol STADA® 100 mg Retardtabletten

Gelbliche, längliche, bikonvexe, filmüberzogene Tablette (6,7 mm × 14,2 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.

Tapentadol STADA® 150 mg Retardtabletten

Hellrötliche, längliche, bikonvexe, filmüberzogene Tablette (7,2 mm × 15,2 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.

Tapentadol STADA® 200 mg Retardtabletten

Gelbe, längliche, bikonvexe, filmüberzogene Tablette (7,7 mm × 16,2 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.

Tapentadol STADA® 250 mg Retardtabletten

Rötlich-braune, längliche, bikonvexe, filmüberzogene Tablette (8,7 mm × 18,2 mm) mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Tapentadol STADA® 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 STADA® 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 STADA® beginnen, die zweimal täglich eingenommen wird.

Therapiebeginn bei Patienten, die derzeit Opioidanalgetika einnehmen

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

Einstellung und Erhaltungsdosis

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

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

Gesamttagesdosen von mehr als 500 mg Tapentadol als Retardtabletten 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 als Retardtablette keine kontrollierten Wirksamkeitsstudien durchgeführt. Daher wird eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Tapentadol STADA® mit Vorsicht angewendet und die Behandlung initial mit der kleinsten erhältlichen Dosisstärke, d.h. Tapentadol STADA® 25 mg Retardtabletten, begonnen werden. Die Einnahme sollte 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 bei einer akzeptablen Verträglichkeit eine Analgesie aufrechterhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tapentadol als Retardtablette wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Daher wird nicht empfohlen, es bei dieser Patientengruppe anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (Personen ab 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Tapentadol STADA® ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Um die retardierte Freisetzung zu gewährleisten, darf die Retardtablette nicht zerstoßen oder zerkaut werden. Tapentadol STADA® ist mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Tapentadol STADA® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Hülle (Matrix) 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

- 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 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 STADA® 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 Folge Rezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tapentadol STADA® und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Behandlung von Tapentadol STADA® zusammen mit sedierenden Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte eine Reduktion der Dosis von einem oder beiden Wirkstoffen 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).

personen zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Atemdepression

Bei hoher Dosierung oder bei Patienten, die empfindlich auf μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten reagieren, kann Tapentadol STADA® zu einer dosisabhängigen Atemdepression führen. Aus diesem Grund sollte Tapentadol STADA® bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden. Alternativ sollten Nicht- μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten in Betracht gezogen werden und Tapentadol sollte STADA® 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 STADA® 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 STADA® sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

Krampfanfälle

Tapentadol als Retardtablette wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. Tapentadol STADA® wird jedoch – wie andere Analgetika mit μ -Opioid-Rezeptor-agonistischer Wirkung – für Patienten mit einem Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergeht, nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, kann Tapentadol zusätzlich das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit leichter und mäßig eingeschränkter Leberfunktion zeigten einen zweifachen beziehungsweise viereinhalbfachen Anstieg bei systemischer Gabe verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion. Tapentadol STADA® sollte bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2), besonders zu Beginn der Behandlung.

Tapentadol als Retardtablette wurde an Patienten mit starker Einschränkung der Leber-

funktion nicht untersucht. Aus diesem Grund wird eine Anwendung in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Pankreas- und Gallenwegserkrankungen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tapentadol STADA® und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen, die dämpfend auf das ZNS oder die Atmung wirken (andere Opiode, Antitussiva oder Substitutionsbehandlungen, Barbiturate, Antipsychotika, H₁-Antihistaminika, Alkohol) erhöht aufgrund der zusätzlichen zentral dämpfenden Wirkung das Risiko von Sedierung, Atemwegsdepression, Koma und Tod. Wenn eine kombinierte Therapie aus Tapentadol STADA® 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 STADA® 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 STADA® kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzen, erhöhen.

Es wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tapentadol in Kombination mit serotoninerger 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 okulärer Klonus.

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

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

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

Eine Behandlung mit Tapentadol STADA® 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 sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Tapentadol bei Schwangeren vor.

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

Tapentadol STADA® 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 (NOMS) 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 STADA® bei Frauen während und unmittelbar vor den Wehen und der Entbindung wird nicht empfohlen. Aufgrund des μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus von Tapentadol sollten Neugeborene, deren Mütter Tapentadol eingenommen haben, hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden.

Stillzeit

Es gibt keine Information über die Ausscheidung von Tapentadol in die menschliche Milch. Aus Studien mit neugeborenen Ratten, die von Tapentadol-behandelten Müttern gestillt wurden, wurde geschlossen, dass Tapentadol in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Daher kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Tapentadol STADA® sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Tapentadol 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 STADA® 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 Placebo-kontrollierten 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. Diese sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. 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

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 Selbstmord ist bekanntlich bei Patienten erhöht, 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 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

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		Angstzustände, 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		
Herzerkrankungen			Erhöhte Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz, Palpationen		
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.

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, insbe-

sondere 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 freigemacht werden. Anschließend muss eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung eingeleitet werden.

Reine μ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Antidote bei der durch Opioidüberdosierung bedingten Atemdepression. Die nach einer Überdosierung entstehende Atemdepression kann

länger als die Wirkung des Opioid-Rezeptor-Antagonisten anhalten. Die Verabreichung eines Opioid-Rezeptor-Antagonisten ersetzt nach einer Opioidüberdosierung nicht die kontinuierliche Überwachung der Atemwege, der Atmung und des Kreislaufs. Bei suboptimalem oder nur kurzzeitigem Ansprechen auf einen Opioid-Rezeptor-Antagonisten sollte nach Vorgaben des jeweiligen Herstellers eine zusätzliche Dosis eines Antagonisten (z.B. Naloxon) verabreicht werden.

Eine Entgiftung des Gastrointestinaltrakts kann hilfreich sein, um nicht resorbierten Wirkstoff zu entfernen. Diese kann mit Aktivkohle oder über eine Magenspülung innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme erfolgen. Vor dem Versuch einer gastrointestina-

len Dekontamination 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 Metaboliten.

Tapentadol erwies sich in präklinischen Modellen für nozizeptive, neuropathische und viszerale Schmerzen als wirksam. Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien mit Tapentadol Retardtabletten sowohl bei nicht-malignen nozizeptiven und neuropathischen chronischen Schmerzzuständen als auch bei chronischen tumorbedingten Schmerzen verifiziert. Bei Studien zu Schmerzen aufgrund von Arthrose und chronischen Schmerzen des unteren Rückens konnte eine ähnliche analgetische Wirksamkeit von Tapentadol wie bei einem starken Opioid gezeigt werden, das als Vergleichssubstanz eingesetzt wurde.

Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

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

Post-marketing Daten

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

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

In einer open-label, multizentrischen, randomisierten Studie mit Patienten, die 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 eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit dem Referenzarzneimittel, das Tapentadol enthält, in allen pädiatrischen Altersklassen bei schweren 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 Einzeldosis (nüchtern) von Tapentadol Retardtabletten liegt bei ungefähr 32% aufgrund des extensiven First-Pass-Metabolismus. Maximale Serumkonzentrationen von Tapentadol wurden zwischen 3 und 6 Stunden nach Einnahme der Retardtabletten beobachtet.

Dosisproportionale Anstiege der AUC 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.

Auswirkungen von Nahrungsmitteln

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 bemessen, da es innerhalb der normalen interpersonellen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Tapentadol liegt. Tapentadol STADA® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Tapentadol wird im gesamten Körper verteilt. Nach der intravenösen Applikation beträgt das Verteilungsvolumen (V_d) 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 Metaboliten ist an der analgetischen Wirkung beteiligt.

Elimination

Tapentadol und seine Metaboliten werden fast ausschließlich (99%) über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamt-Clearance nach intravenöser Gabe beträgt 1.530 ± 177 ml/min. Die terminale Halbwertszeit beträgt nach oraler Gabe durchschnittlich 5 bis 6 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Pharmakokinetische 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 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20, 20 \times 1, 30, 30 \times 1, 50, 50 \times 1, 100 und 100 \times 1 Tabletten in Aluminium-PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen und -Einzeldosis-Blisterpackungen mit Abziehfolie.
20, 20 \times 1, 50, 50 \times 1, 100 und 100 \times 1 Tabletten in Aluminium-PVC/PE/PVDC-Durchdrück-Blisterpackungen und -Einzeldosis-Durchdrück-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und -arten in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

7004087.00.00
7004088.00.00
7004089.00.00
7004090.00.00
7004091.00.00
7004092.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

14. Oktober 2022

10. Stand der Information

Oktober 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin