

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Tapentadol



Tapentadol sollte nur bei Patienten mit schweren nicht Tumor-bedingten chronischen Schmerzen eingesetzt werden, bei denen retardiertes Morphin zu keiner ausreichenden Schmerzkontrolle führt oder nicht vertragen wird. Zur Behandlung von Tumorschmerzen liegen keine ausreichenden Daten vor. Die Anwendung wird nicht empfohlen. Tapentadol kann eine Alternative bei starken gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter vergleichbarer Opioidtherapie sein. Tapentadol besitzt – wie alle Opioidanalgetika – ein Sucht- und Abhängigkeitspotenzial und ist daher der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) unterstellt.

Indikation

Zur Behandlung starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Nicht Tumor-bedingte Schmerzen sollten möglichst im Rahmen eines biopsychosozialen Konzeptes (medikamentöse, physio- und psychotherapeutische Maßnahmen) behandelt werden (1;2).
- Opiode sind erst indiziert, wenn eine Therapieresistenz gegen kurative medikamentöse Basistherapien und physio- und psychotherapeutische Basistherapien im interdisziplinären Konsens gesichert ist. Eine Behandlung mit Opioiden sollte in Form von langwirksamen Präparaten durchgeführt werden. Eine Reevaluation der Opioidtherapie soll bei chronischen nicht Tumor-bedingten Schmerzen (z. B. nichtspezifischer Kreuzschmerz) nach 6 Wochen (2), spätestens aber nach 3 Monaten erfolgen. Ein verbessertes Lebensgefühl ist keine Indikation für die Fortführung einer Opioidtherapie. Tritt die gewünschte Schmerzlinderung/Funktionsverbesserung nicht ein, sollte die Opioidtherapie beendet werden (2;3). Opioidbedingte Nebenwirkungen (gastrointestinale Symptome wie Obstipation und zentralnervöse Symptome wie Schwindel und Sedierung) limitieren die Anwendung.
- Kommen Opiode zum Einsatz, sind zur Reduktion des Suchtrisikos Opiode mit langsamem Wirkungseintritt den schnell wirksamen Opioiden vorzuziehen. Sie sollten nach festem Zeitschema gegeben werden („rund um die Uhr“). Versuchsweise durchgeführte Dosiserhöhungen, die nicht zu einer anhaltend verbesserten Wirkung (deutlichen Schmerzlinderung) führen, sollten wieder rückgängig gemacht werden (3).
- Vor einer Langzeitgabe von Opioiden sollte eine interdisziplinäre Fallbesprechung (z. B. Schmerzkonferenz) erfolgen (1;2). Die ambulante Einstellung auf ein Opioid sollte von einem schmerztherapeutisch erfahrenen Arzt vorgenommen werden (3).
- Begleitend zu einer Opioidtherapie kann zur Behandlung auftretender Nebenwirkungen eine Verordnung von Adjuvantien (Antiemetika, Laxanzien) notwendig sein (2).
- Retardiertes orales Morphin ist das Opioid der ersten Wahl. Oxycodon und Hydromorphon in retardierter oraler Form können eine Alternative sein (4;5).
- Tapentadol ist hinsichtlich seiner analgetischen Wirksamkeit den herkömmlichen Opioiden vergleichbar. Das Nebenwirkungsprofil scheint sich etwas zu unterscheiden. Während herkömmliche Opiode häufiger die typischen opioidinduzierten Nebenwirkungen wie gastrointestinale und zentralnervöse Symptome verursachen, führt Tapentadol häufiger zu Mundtrockenheit (6). Dass Tapentadol im Gegensatz zu dem pharmakologisch ähnlichen Tramadol der BtMVV unterliegt, beruht auf der Zulassungsstrategie des Herstellers. So wurde auch vermieden, Tapentadol mit dem therapeutischen Standard, dem retardierten Morphin, zu vergleichen. In einigen Studien (7;8) lagen die Dosierungen der Opiode deutlich höher als in den deutschen Leitlinien (2) empfohlen, so dass zu hinterfragen ist, ob äquieffektive Dosen verglichen wurden. Tapentadol bleibt somit eine therapeutische Reserve für eine sehr überschaubare Anzahl klinischer Situationen.

Kosten (4)

Die Behandlung von opioidnaiven Patienten beginnt mit Einzeldosen von zweimal täglich 50 mg Tapentadol. Zur Einstellung sollte die Einzeldosis von Tapentadol alle drei Tage um 50 mg gesteigert werden. Dosen von mehr als 500 mg Tapentadol sind bisher nicht untersucht (9).

Wirkstoff	Präparat	Umrechnungsfaktoren von oralem Morphin zu anderen Opioiden ¹	DDD-Angaben (mg) ²	Dosis (mg/Tag) ^{3,4}	Kosten pro Jahr [€] ^{5,6}
Tapentadol	Palexia® retard 50 mg / 250 mg Retardtabletten ⁷	1:3,3 ^{8,9,10}	300	100 – 500	1007,62 – 4379,93
		1:2,5 ¹¹			
starke Opioide¹²					
oral					
Morphin	Generikum, 10 mg / 30 mg / 100 mg (Morphinsulfat) Retardtabletten	–	100	30 – 150	405,88 – 964,55
				40 – 200	404,78 – 1369,33
Oxycodon	Oxygesic® 10 mg / 20 mg / 40 mg (Oxycodonhydrochlorid) Retardtabletten	1,5:1 ^{8,10}	75	20 – 100	949,51 – 4833,19
		2:1 ¹¹		20 – 100	
Oxycodon	Generikum, 10 mg / 60 mg (Oxycodonhydrochlorid) Retardtabletten	1,5:1 ^{8,10}	75	20 – 100	698,90 – 2756,92
		2:1 ¹¹		20 – 100	
Oxycodon + Naloxon	Targin® 10/5 mg / 40/20 mg (Oxycodonhydrochlorid/ Naloxonhydrochlorid) Retardtabletten	1,5:1 ^{8,10,13}	75 ¹⁴	20/10 – 80/40 ¹⁵	1007,69 – 3189,08
		2:1 ¹¹		20/10 – 80/40 ¹⁵	
Hydromorphon	Palladon® retard 4 mg / 16 mg (Hydromorphonhydrochlorid) Hartkapseln	7,5:1 ^{8,10}	20	4 – 20	k.A. – 3558,97
				5 – 27	1186,32 – 4621,05
Hydromorphon	Generikum 2 mg / 4 mg / 16 mg (Hydromorphonhydrochlorid) Retardkapseln	7,5:1 ^{8,10}	20	4 – 20	473,92 – 2616,17
				5 – 27	872,06 – 3296,68
Buprenorphin	Temgesic® / forte 0,2 mg / 0,4 mg Sublingualtabletten	70:1 ^{8,10}	1,2	0,4 – 2	636,49 – 3182,44
				0,6 – 3	975,72 – 5091,90
Buprenorphin	Generikum 0,2 mg / 0,4 mg Sublingualtabletten ¹⁶	70:1 ^{8,10}	1,2	0,4 – 2	528,73 – 2643,64
				0,6 – 3	814,63 – 4229,83
transdermal					
Buprenorphin	Norspan® transdermales Pflaster 5 µg/h / 20 µg/h (7 Tage);	70:1 ^{8,10}	1,2 ¹⁷	0,4 – 2	1723,28 – 3479,59
	Transtec® transdermales Pflaster 35 µg/h / 52,5 µg/h / 70 µg/h (4 Tage)			0,6 – 3	2286,94 – 4863,28
Buprenorphin	Generikum 35 µg/h / 52,5 µg/h / 70 µg/h, Matrixpflaster (3 Tage)	70:1 ^{8,10}	1,2 ¹⁷	0,4 – 2	k.A. – 2737,56
				0,6 – 3	k.A. – 3832,20
Fentanyl	Durogesic® SMAT 12 µg/h / 75 µg/h transdermales Pflaster (3 Tage)	100:1 ^{8,10}	1,2 ¹⁸	0,3 – 1,5 ¹⁹	475,35 – 2109,21
				0,4 – 2,0 ¹⁹	475,35 – 2109,21
Fentanyl	Generikum 12 µg/h / 75 µg/h Matrixpflaster (3 Tage)	100:1 ^{8,10}	1,2 ¹⁸	0,3 – 1,5 ¹⁹	348,21 – 1492,12
				0,4 – 2,0 ¹⁹	348,21 – 1492,12

Stand Lauerntaxe: 15.07.2012

¹Das äquianalgetische Verhältnis zu Morphin wurde zur besseren Übersicht auf einen Faktor festgelegt und bezieht sich jeweils auf die Base; ²nach (10) für orale Darreichungsformen; ³die äquianalgetischen Dosierungen können aufgrund unterschiedlicher initialer Titrationen variieren; ⁴Ausgangswert für die Berechnung der Tagesdosis ist die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne von Tapentadol, die Dosisspannen der anderen Opiode wurden anhand der Äquivalenzdosis berechnet; ⁵Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁶die Kostenberechnung erfolgte für die Dosierung, die der ermittelten äquianalgetischen Dosierung am nächsten kommt; daraus können sich gleiche Preise für unterschiedliche Dosierungen ergeben; ⁷retardiertes Tapentadol ist in den Wirkstärken 50, 100, 150, 200 und 250 mg verfügbar; ⁸nach (4); ⁹nach (7); ¹⁰nach (11); ¹¹nach Herstellerangaben zu Palexia® retard (12); ¹²auch schwache Opiode (z. B. Tilidin + Naloxon, Tramadol) kommen bei chronischen Schmerzen zum Einsatz, wurden hier aber nicht dargestellt; ¹³bezogen auf Oxycodon; ¹⁴bezogen auf Oxycodonhydrochlorid, bei Kombination mit Naloxon; ¹⁵maximale Tagesdosis nach Fachinformation: 80 mg Oxycodonhydrochlorid/40 mg Naloxonhydrochlorid, die Tagesdosis von Oxycodon allein kann noch erhöht werden; ¹⁶bezogen auf Buprenorphin-Hexal® sublingual, für das die gleiche Zulassung wie für das Originalpräparat Temgesic® besteht; ¹⁷oral + transdermal; ¹⁸transdermal; ¹⁹die Umrechnungsfaktoren orales Morphin zu Fentanylpflaster transdermal variieren in Abhängigkeit des jeweiligen angewandten Fertigarzneimittels (s. Fachinformationen).

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wirkungsweise

Tapentadol ähnelt in seinem Rezeptorprofil Tramadol. Bei beiden wird die analgetische Wirkung auf einen dualen, spinalen Wirkmechanismus zurückgeführt, da beide Substanzen sowohl Opiode als auch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind. Tapentadol wirkt somit einerseits als Opioid am μ -Rezeptor, indem die prä- und postsynaptische Weiterleitung von Schmerzimpulsen im ZNS gedämpft werden. Andererseits bewirkt die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor) eine Erhöhung

der Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt, wodurch die absteigenden Nervenbahnen aus dem ZNS in die Peripherie gehemmt werden und so die Ausbreitung von Schmerzimpulsen unterdrückt wird. Die Metabolisierung von Tapentadol erfolgt hauptsächlich über die Konjugation mit Glucuronsäure. Nach oraler Anwendung werden ungefähr 70 % der Dosis als konjugierte Form in den Urin ausgeschieden. Tapentadol und seine Metabolite werden zu 99 % renal eliminiert (9).

Wirksamkeit

Die Zulassung und der Nachweis der Wirksamkeit von Tapentadol beruhen vorwiegend auf zwei doppelblinden randomisierten Phase-III-Studien mit insgesamt 2011 Patienten. Die Patienten hatten entweder mäßig starke bis starke chronische Rückenschmerzen (7) oder durch eine Kniegelenksarthrose bedingte Schmerzen (8). Sie erhielten über zwölf Wochen jeweils zweimal täglich mindestens 100 mg retardiertes Tapentadol, 20 mg retardiertes Oxycodon oder Placebo. Eine Steigerung der Dosis bis jeweils zweimal täglich 250 mg Tapentadol bzw. 50 mg Oxycodon war zulässig. Weitere Analgetika durften nicht verabreicht werden. In der Studie zu den Rückenschmerzen (7) sank der mittlere Punktwert auf der Schmerzskala (numerische 11-Punkte Ratingskala (NRS)) von initial 7,5 bis 7,6 unter Placebo um 2,1 sowie im Tapentadol-Arm und Oxycodon-Arm jeweils um 2,9 Punkte (Tapentadol

vs. Placebo: $-0,8$, 95 % Konfidenzintervall [CI] $-1,22$ bis $-0,47$, $p < 0,001$; Oxycodon vs. Placebo: $-0,8$, 95 % CI $-1,24$ bis $-0,49$, $p < 0,001$). In der Studie zu den Schmerzen durch Kniegelenksarthrose (8) wurde der mittlere Punktwert nach 12 Wochen auf der Schmerzskala unter Placebo um 2,2, im Tapentadol-Arm um 2,9 und im Oxycodon-Arm um 2,5 reduziert (Tapentadol vs. Placebo: $-0,7$, 95 % CI $-1,00$ bis $-0,33$, $p < 0,001$; Oxycodon vs. Placebo: $-0,3$, 95 % CI $-0,67$ bis $0,0$, $p = 0,049$). Die Abbruchraten wegen unerwünschter Effekte waren in beiden Studien unter Oxycodon mit 31,7 % (104 von 328) bzw. 42,7 % (146 von 342) höher als unter Tapentadol mit 16,7 % (53 von 318) bzw. 19,2 % (66 von 344). Dabei ist bei der Bewertung dieser Daten die hohe und nicht leitliniengerechte Ausgangsdosis von Oxycodon (40 mg/d) zu berücksichtigen (2).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (9)

❑ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen Tapentadol oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Ausgeprägte Atemdepression (in nicht überwachten Situationen oder bei fehlender Reanimationsausrüstung) und akutes oder starkes Bronchialasthma oder Hyperkapnie.
- Bestehender oder Verdacht auf paralytischen Ileus.
- Akute Intoxikation durch Alkohol, Schlafmittel (Hypnotika), zentral wirksame Analgetika oder psychotrope Substanzen.

❑ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Alle Patienten, die Arzneimittel mit μ -Opioidrezeptor-Agonismus erhalten, sollten sorgfältig auf Anzeichen für Missbrauch oder Abhängigkeit überwacht werden.
- Tapentadol kann zu einer dosisabhängigen Atemdepression

führen. Es sollte daher bei Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion mit Vorsicht verabreicht werden.

- Tapentadol sollte nicht bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, herabgesetztem Bewusstsein oder Koma (intrakranielle Auswirkungen einer Kohlendioxid-Retention) angewendet werden. Analgetika mit μ -Opioidrezeptor-Agonismus können bei Patienten mit Schädelverletzung den klinischen Verlauf verschleiern. Tapentadol sollte bei Patienten mit Schädelverletzungen und Hirntumoren mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Tapentadol sollte bei Patienten mit einem Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder bei einer Erkrankung mit erhöhtem Anfallsrisiko mit Vorsicht verordnet werden.
- Wirkstoffe mit μ -Opioidrezeptor-Agonistenaktivität können zu Spasmen des Sphinkter Oddi führen. Tapentadol sollte bei Patienten mit Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

□ Wechselwirkungen

- Eine Behandlung mit Tapentadol sollte bei Patienten vermieden werden, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben, da diese zu additiven Wirkungen auf den synaptischen Noradrenalinspiegel führen können (z. B. hypertensive Krise).
- Bei einer Kombinationstherapie von Tapentadol mit einer auf die Atmung oder auf das zentrale Nervensystem dämpfend wirkenden Substanz sollte eine Verringerung der Dosis von einer oder von beiden Wirkstoffen in Betracht gezogen werden, da diese das Risiko einer respiratorischen Depression erhöhen, wenn sie mit Tapentadol

kombiniert werden. Wirkstoffe, die dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken (z. B. Benzodiazepine, Antipsychotika, H1-Antihistaminika, Opioide, Alkohol), können die sedative Wirkung von Tapentadol verstärken und die Aufmerksamkeit vermindern.

- 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 dies zu einer veränderten Wirksamkeit führen beziehungsweise das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Nebenwirkungen	
sehr häufig (≥1/10)	Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz, Übelkeit, Verstopfung
häufig (≥1/100, < 1/10)	verminderter Appetit, Angst, depressive Stimmung, Schlafstörungen, Nervosität, Ruhelosigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Erröten, Dyspnoe, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Pruritus, Hyperhidrose, Hautausschlag, Asthenie, Müdigkeit, Gefühl der Körpertemperaturveränderung, trockene Schleimhäute, Ödeme
gelegentlich (≥1/1000, < 1/100)	Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel, Gewichtsverlust, Desorientiertheit, Verwirrheitszustand, Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen, abnorme Träume, euphorische Stimmung, vermindertes Bewusstsein, Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens, mentale Beeinträchtigung, Synkope, Sedierung, Gleichgewichtsstörung, Dysarthrie, Hypästhesie, Parästhesie, Sehstörungen, erhöhte Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz, erniedrigter Blutdruck, Bauchbeschwerden, Urtikaria, Harnverhalt, Pollakisurie, funktionelle Sexualstörung, Arzneimittelentzugssyndrom, Störungen des Befindens, Reizbarkeit
sehr selten (<1/10.000)	Arzneimittelabhängigkeit, abnormes Denken, Krampfanfall, Präsynkope, Koordinationsstörungen, Atemdepression, gestörte Magenentleerung, Trunkenheitsgefühl, Entspannung

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Im Allgemeinen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Da bei älteren Patienten jedoch eher eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion vorliegt, sollte die Dosis vorsichtig gewählt werden.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht oder mäßig eingeschränkte Nierenfunktion: Dosisanpassung nicht erforderlich. Stark eingeschränkte Nierenfunktion: Anwendung nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leicht eingeschränkte Leberfunktion: Dosisanpassung nicht erforderlich. Mäßig eingeschränkte Leberfunktion: Mit Vorsicht anwenden und Behandlung initial mit der kleinsten erhältlichen Dosisstärke, z. B. 50 mg Tapentadol als Retardtablette, beginnen. Einnahme soll nicht häufiger erfolgen als einmal alle 24 Stunden. Weitere Behandlung sollte eine Analgesie bei akzeptabler Verträglichkeit aufrechterhalten. Stark eingeschränkte Leberfunktion: Keine Anwendung.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Während der Schwangerschaft nur anwenden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Keine Anwendung während der Stillzeit.

Literatur

1. Zenz M: Opioid-Therapie bei nicht-tumorbedingten Schmerzzuständen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2002; 29 (1): 3-4.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S-3 Leitlinie: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-003l.pdf. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 041/003; Stand: 01.06.2009. Zuletzt geprüft: 25. Juni 2012.
3. Bundesärztekammer: Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz Langfassung: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz/pdf/nvl_kreuzschmerz_lang.pdf. AWMF-Leitlinien-Register Nr. nvl/007; Stand: August 2011. Zuletzt geprüft: 25. Juni 2012.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): *Arzneiverordnungen*. 22. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2009.
5. HTA-Zentrum Bremen: Evaluation Innovativer Therapeutischer Alternativen (EVITA). Ein Instrument zur Bewertung neuer Arzneimittel hinsichtlich des klinischen Fortschritts: Bewertung von: Retardiertes Tapentadol zur Behandlung starker chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika behandelt werden können: http://www.hta.uni-bremen.de/uploads/evita/EVITA-Bewertung_TapentadolRetardiert_ChronSchmerzen_V0.3-1.pdf. Zuletzt geprüft: 25. Juni 2012.
6. Merker M, Dinges G, Koch T et al.: [Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone. A meta-analysis of randomized controlled comparative studies]. *Schmerz* 2012; 26: 16-26.
7. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al.: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1787-1804.
8. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B et al.: Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 489-505.
9. Grünenthal: Fachinformation "Palexia® retard Retardabletten". Stand: August 2010.
10. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Berlin: DIMDI, 2012.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)*, Januar 2007; Band 34, Sonderheft 1.
12. Grünenthal GmbH: Einstellungsempfehlung: Empfehlungen für Ihren Therapiestart mit Palexia® retard: <http://www.palexia.de>; http://www.palexia.de/cms/cda/_common/inc/display_file.jsp?fileID=147400420. Stand der Information: August 2010. Zuletzt geprüft: 25. Juni 2012.