

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen

50 mg/4 mg Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffe: Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

0,72 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entsprechend 20 Tropfen oder 4 Hübe [Flasche mit Dosierpumpe]) enthalten 51,45 mg Tilidinhydrochlorid 0,5 H₂O (entsprechend 50 mg Tilidinhydrochlorid) und 4,4 mg Naloxonhydrochlorid 2 H₂O (entsprechend 4 mg Naloxonhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriummetabisulfit

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium und 0,18 mg Natriumbenzoat pro Hub entsprechend 12,5 mg Tilidinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung starker und sehr starker Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren

nehmen bis zu 6-mal täglich 20-40 Tropfen bzw. 4-8 Hübe* [Flasche mit Dosierpumpe] ein.

* 1 Hub (=0,18 ml) der Flasche mit Dosierpumpe [Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung] entspr. 5 Tropfen bzw. 12,5 mg Tilidinhydrochlorid.

Die Tagesdosis von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* kann, je nach Schmerzstärke und individuellem Ansprechen auf die Behandlung, zwischen 100 mg und maximal 600 mg Tilidinhydrochlorid liegen.

Kinder unter 14 Jahren

erhalten bis zu 4-mal täglich 0,5 mg Tilidinhydrochlorid/kg Körpergewicht (< 20 kg Körpergewicht) bzw. 0,7 mg Tilidinhydrochlorid/kg Körpergewicht (> 20 kg Körpergewicht), wobei als Einzeldosis nicht weniger als 7,5 mg Tilidinhydrochlorid gegeben werden sollten.

1 Tropfen enthält 2,5 mg Tilidinhydrochlorid und 0,2 mg Naloxonhydrochlorid.

Berechnungsbeispiele für die jeweilige Einzeldosis

Körpergewicht des Kindes in kg	Berechnung	Tilidinhydrochlorid in mg	Anzahl Tropfen <i>Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen</i>
15	15 x 0,5	7,5	3
25	25 x 0,7	17,5	7
35	35 x 0,7	24,5	10
45	45 x 0,7	31,5	13

Für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Die Lösung wird mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Hinweis zur Flasche mit Tropfaufsatz [Packung mit 20/50 ml Lösung]:

Die Flasche besitzt einen kindergesicherten Verschluss (zum Öffnen Verschluss nach unten drücken und gleichzeitig drehen).

Zur Entnahme soll die Flasche senkrecht nach unten gehalten werden.

Hinweis zur Flasche mit Dosierpumpe [Packung mit 100 ml Lösung]:

Drücken Sie den Kopf der Dosierpumpe bei erstmaligem Gebrauch mehrmals zügig ganz herunter bis zum Austritt der Lösung (dies ist aus technischen Gründen notwendig, um den Pumpmechanismus zu füllen).

1 Hub = 5 Tropfen (entsprechend 12,5 mg Tilidinhydrochlorid bzw. 0,18 ml Lösung).

Die Lösung darf nicht injiziert werden (siehe Abschnitt 4.4)!

Dauer der Anwendung

Für die Behandlung akuter Schmerzzustände genügt oftmals eine einmalige Gabe. Gegebenenfalls kann *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* mehrmals, auch über mehrere Tage angewendet werden.

Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben. In der Dauertherapie sollten Arzneimittel mit langer Wirkdauer verwendet werden.

Wenn die Indikation für eine Therapie mit Tilidin/Naloxon nach längerem Gebrauch nicht mehr besteht, soll das Präparat nicht abrupt abgesetzt werden. Die Dosisreduktion soll schrittweise erfolgen (z. B. Reduktion um 50 % pro Woche).

4.3 Gegenanzeigen

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Tilidin, Naloxon, Natriummetabisulfit oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeit von Opiaten (Heroin, Morphin) oder Opioiden wegen der Gefahr einer akuten Entzugssymptomatik

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen sollte nicht eingenommen werden bei anderen Abhängigkeitserkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) oder von Patienten mit Porphyrie.

Bei ausgeprägter Leberinsuffizienz (z. B. hochgradiger Leberzirrhose) kann es durch eine verringerte hepatische Metabolisierung von Tilidin bzw. Naloxon zu einem Wirkungsverlust von Tilidin bzw. Naloxon kommen (siehe Abschnitt 5.2).

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen darf Kindern unter 2 Jahren nicht gegeben werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen*, mit Benzodiazepinen oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, kann zu einer Atemdepression, tiefen Sedierung, Koma oder Tod führen. Eine gleichzeitige Verschreibung von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* und Benzodiazepinen oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln sollte Patienten vorbehalten sein, bei denen alternative Therapieoptionen unzureichend sind (siehe Abschnitt 4.5). Es ist erforderlich, die Dosis und Anwendungsdauer auf ein Minimum zu beschränken. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* mit Arzneimitteln, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen, ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von serotonergen Arzneimitteln kann zur Entwicklung eines potentiellen Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten. Im Rahmen eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des mentalen Zustandes (z. B. Unruhe, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, instabiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z. B. Hyperreflexie, Koordinations-Störungen, Steifigkeit) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) auftreten. Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte das Absetzen von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* in Betracht gezogen werden.

Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung. Vor der Verordnung von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* an Patienten, die bereits von einem Arzneimittel abhängig sind oder es waren oder die zu Arzneimittelmisbrauch neigen, sollte deshalb die Indikationsstellung sorgfältig geprüft und die Verabreichung von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt!

Bei Opiatabhängigen, die als Ersatz für Opiate wie Morphin, Heroin usw. den Wirkstoff Tilidin in hoher Dosis missbräuchlich einnehmen, löst *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* akute Entzugsserscheinungen (Ängstlichkeit, Agitiertheit, Zittern, Schwitzen) aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugsserscheinungen.

***Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* ist nicht zur Entzugsbehandlung geeignet!**

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Opioiden wurden Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz berichtet. Die Manifestation einer Nebennierenrindeninsuffizienz kann mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel und niedrigem Blutdruck einhergehen. Da auch Fälle berichtet wurden, in denen die Gabe eines anderen Opioids zu keinem erneuten Auftreten einer Nebennierenrindeninsuffizienz führte, kann der Wechsel zu einem anderen Opioid in Betracht gezogen werden. Basierend auf den verfügbaren Informationen besteht kein Hinweis darauf, dass bestimmte Opiode mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nebennierenrindeninsuffizienz assoziiert sind als andere.

Die chronische Einnahme von Opioiden kann die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse dahingehend beeinflussen, dass es zu Androgenmangel kommen kann, der sich als geringe Libido, Impotenz, erektile Dysfunktion, Amenorrhoe oder Unfruchtbarkeit manifestieren kann. Patienten, die Symptome eines Androgenmangels aufweisen, sollten Laboruntersuchungen unterzogen werden.

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effektes erforderlich sein kann. Die chronische Anwendung kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Außerdem kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) entwickeln.

Die Lösung ist zur oralen Anwendung bestimmt. Sie ist nicht für eine Injektion geeignet!

Nach einer derartigen Fehlanwendung können die darauf folgenden Entzugsserscheinungen so stark sein, dass lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, z. B. Blutdruckkrisen, Kreislaufversagen.

Die Umstellung der Therapie auf *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* bei Patienten, die bereits Opiode in therapeutischer Dosierung erhalten, erfordert für die empfohlenen Dosierungen keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich des Naloxon-Anteils.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund additiver pharmakologischer Effekte erhöht die gleichzeitige Anwendung mit Benzodiazepinen oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, z. B. nicht-Benzodiazepin-haltige Sedativa/Hypnotika, Anxiolytika, Tranquilizer, Muskelrelaxanzien, Allgemeinanästhetika, Antipsychotika, andere Opiode, und Alkohol das Risiko für eine Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod (siehe Abschnitt 4.4).

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen soll nicht mit anderen Opioiden kombiniert werden, da die resultierende Wirkung aufgrund von Wechselwirkungen nicht abgeschätzt werden kann.

Die gleichzeitige Gabe von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* mit einem serotonergen Arzneimittel, wie z. B. einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), einem trizyklischen Antidepressivum (TZA), einem Triptan, einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, einem Arzneimittel, das das Serotonin-Neurotransmittersystem beeinflusst (z. B. Mirtazapin, Trazodon, Tramadol), oder einem Monoaminoxidase-Inhibitor (MAOI), kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen weiß man, dass Cytochrom P450 CYP3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin spielen (dieser wird dann nach und nach in den inaktiven Metaboliten Bisnortilidin umgewandelt). In einer klinischen Studie mit 16 Personen führte die gleichzeitige Gabe von Voriconazol, das beide Enzyme ausgeprägt hemmt, zu einem Anstieg der Tilidin-Exposition um das 20-fache sowie zu einem unerwarteten Anstieg der Nortilidin-Konzentration um etwa das 2,5-fache mit einer entsprechenden Verstärkung des analgetischen Effekts und der Gefahr einer Atemdepression. Die Hemmung von CYP3A4 und/oder CYP2C19 könnte die Wirksamkeit und das Verträglichkeitsprofil von Tilidin beeinflussen, da hierüber die Bildung und/oder die Elimination des aktiven Metaboliten Nortilidin vermittelt wird.

In Einzelfällen wurde bei Patienten, die Tilidin/Naloxon erhielten und unter Dauerbehandlung mit Phenprocoumon standen, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet. Deshalb sollten die Kontrollen der Prothrombinzeit in der Anfangszeit und bei Beendigung der Behandlung mit *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* engmaschig erfolgen, um, wenn nötig, die Dosierung von Phenprocoumon entsprechend anpassen zu können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abschätzung gegeben werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Tilidin/Naloxon in die Muttermilch übergeht. Ist in der Stillzeit eine Behandlung unbedingt erforderlich, sollte abgestellt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tilidin/Naloxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Tilidin/Naloxon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen der Behandlung überwiegt aufgrund des klinischen Zustands der Mutter die potenziellen Risiken für den Fetus.

Stillzeit

Es wurde nachgewiesen, dass Tilidin in die Muttermilch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tilidin/Naloxon unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Tilidin/Naloxon auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die männliche und weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen so weit beeinträchtigen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen nicht mehr gegeben ist.

Eine verstärkte Beeinträchtigung ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten.

Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt. Bei stabiler Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Arzneimittelabhängigkeit, Arzneimittelentzugssyndrom

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität

Gelegentlich: Somnolenz

Nicht bekannt: Halluzinationen, Verwirrheitszustand, euphorische Stimmung, Tremor, Hyperreflexie, Klonus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: zu Behandlungsbeginn Übelkeit und Erbrechen, die bei weiterer Behandlung nur noch häufig bis gelegentlich oder selten vorkommen

Häufig: Diarrhö, Abdominalschmerz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: vermehrtes Schwitzen

Diese Symptome können verstärkt unter körperlicher Belastung auftreten. Es ist dem Patienten deshalb zu empfehlen, sich nicht körperlich anzustrengen und sich bei Schwindelgefühl hinzulegen.

Aufgrund des Gehaltes an Natriumbenzoat können bei entsprechend veranlagten Personen Überempfindlichkeitserscheinungen auftreten.

Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

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 einer Überdosierung

Zeichen einer Überdosierung von Tilidin/ Naloxon sind Schwindelgefühl, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, psychomotorische Unruhe und Hyperreflexie sowie Hyperventilation und Hyperventilationstetanie. Bei sehr starker Überdosierung kann Atemdepression auftreten. Starke Überdosierungen führen im Tierversuch zu kurzzeitigen Krämpfen. Grundsätzlich sollte an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation (Alkohol, psychoaktive Substanzen, bei Suizidversuch) gedacht werden.

Therapie der Überdosierung

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Resorptionsverminderung durch Kohlegabe, Kreislaufstabilisierung durch Elektrolytinfusionen sowie Verbesserung der Atemfunktion durch Sauerstoff-Inhalationen und kontrollierte Beatmung. Bei exzitatorischen Symptomen Diazepam intravenös in üblicher Dosierung. Als Antidot kann Naloxon intravenös (z.B. 0,4mg) verabreicht werden, wobei die kurze Wirkdauer von Naloxon beachtet werden muss.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination aus einem stark wirksamen Analgetikum aus der Gruppe der Opiode und einem Opioid-Antagonisten
ATC-Code: Tilidin N02AX01, Naloxon V03AB15

Tilidin ist ein Prodrug mit schwacher Opioidwirkung. Die eigentliche Wirksubstanz ist Nortilidin. Naloxon ist ein reiner Opioid-Antagonist ohne agonistische Wirkung.

Die Kombination aus Tilidin und Naloxon soll unter Beibehalten der analgetischen Wirkung das Missbrauchspotenzial vermindern. Das Mischungsverhältnis ist dabei so gewählt, dass der Naloxon-Zusatz die analgetische Wirkung von Tilidin nicht beeinträchtigt. Bei Verwendung unzulässig hoher Dosen durch Opiatabhängige gelangt aber so viel Naloxon in den Organismus, dass ein Entzugssyndrom hervorgerufen werden kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tilidin und Naloxon werden nach oraler Gabe rasch resorbiert. Beide Substanzen unterliegen einem ausgeprägten First-pass-Effekt. Tilidin wird überwiegend zu Nortilidin, der eigentlichen Wirksubstanz, und weiter zu Bis-Nortilidin metabolisiert. Naloxon wird zu dem sehr schwach pharmakologisch wirksamen β -Naloxol metabolisiert, beides wird glukuronidiert.

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen weiß man, dass CYP3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin spielen (dieser wird dann sukzessiv in den inaktiven Metaboliten Bis-Nortilidin umgewandelt). Die Hemmung von CYP3A4 und/oder CYP2C19 kann die Wirksamkeit und das Verträglichkeitsprofil von Tilidin beeinflussen, da hierdurch die Bildung und/ oder die Elimination des aktiven Metaboliten Nortilidin vermittelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die analgetische Wirkung tritt nach 10-15 Minuten ein. Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 25-50 Minuten erreicht (gemessen nach 100 mg Tilidin plus 8 mg Naloxon oral), die Wirkdauer wird mit 4-6 Stunden angegeben. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Nortilidin 3-5 Stunden und für Naloxon und seine Metaboliten 3-4 Stunden.

Tilidin und Naloxon werden überwiegend metabolisiert renal eliminiert (Tilidin zu 90%, Naloxon zu über 70%). Der Rest erscheint in den Faeces. Nierenfunktionsstörungen können nicht zur Kumulation pharmakologisch aktiver Metaboliten führen.

Leberinsuffizienz

Bei Leberfunktionsstörungen ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Einschränkung die Maximalkonzentration von Nortilidin im Plasma geringer als bei Lebergesunden und die Halbwertszeit verlängert. Naloxon, das bei Lebergesunden im Plasma - wenn überhaupt - nur für kurze Zeit in sehr niedrigen Konzentrationen nachweisbar ist, erreicht bei Patienten mit Leberinsuffizienz deutlich höhere Konzentrationen, die mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Stunden durch weiteren Metabolismus abklingen.

Es ist nicht sicher auszuschließen, dass bei Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz die Bildung von aktivem Nortilidin so gering sein kann, dass eine ausreichende analgetische Wirkung unter Umständen nicht zu erreichen ist, und dass eine unzureichende Inaktivierung von Naloxon durch Antagonisierung der Nortilidin-Wirkung zu einem weiteren Wirkungsverlust führen kann, der insgesamt eine sinnvolle Therapie solcher Patienten mit der Kombination in Frage stellt.

Untersuchungen an Neugeborenen, deren Mütter i.v.-Gaben von Naloxon erhalten hatten, lassen auf einen Plazentatransfer von Naloxon schließen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Tilidin (-hydrochlorid oder -phosphat) und Tilidinphosphat plus Naloxonhydrochlorid wurde an Mäusen und Ratten geprüft. Dosen ≥ 100 mg/kg/Tag von Tilidin oder der Kombination führten zu erhöhtem Muskeltonus, tonisch-klonischen Krämpfen, Dyspnoe, Ataxie, Tremor, Agitiertheit und Tränenfluss. Es gab keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der akuten Toxizität. Bei Studien zur oralen Toxizität zeigten sowohl Tilidin alleine als auch die Kombination mit Naloxon eine geringfügig erhöhte akute Toxizität bei neugeborenen Ratten im Vergleich mit den erwachsenen Tieren.

Chronische Toxizität

Nagetiere und Hunde wurden 6 Monate lang mit einer Kombination von Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid behandelt. Bei Nagern traten in hohen Dosierungen (≥ 50 mg/kg) verminderte Nahrungsaufnahme, Speichelfluss, Ataxie, Diarrhoe, Sedierung, erhöhte Lebergewichte sowie Verfettung der Leber und der Zellen des Nierenkanälchenepithels auf. Bei Hunden führte die gleiche Dosis zu verminderter Nahrungsaufnahme, Speichelfluss, Emesis, Ataxie, Diarrhoe und Sedierung.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Untersuchungen zur Mutagenität von Tilidinhydrochlorid im Ames-Test und in einer Zytogenetikstudie an Knochenmarkzellen von Ratten verliefen negativ. Weiterhin waren Naloxonhydrochlorid ebenso wie die Kombination von Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid unauffällig in den umfassenden Mutagenitätsprüfungen.

Untersuchungen zum kanzerogenen Potenzial liegen weder für die Einzelstoffe noch für die Kombination von Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid vor.

Reproduktionstoxizität

Weder an der Ratte noch am Kaninchen fanden sich nach oraler Verabreichung des Kombinationsprodukts Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. Bis zu einer Dosis von 45 mg/kg/Tag wurden auch keine anderen embryotoxischen Wirkungen beobachtet. Nach einer Dosis von 135 mg/kg/Tag traten vermehrt Totgeburten und Jungtiersterblichkeit auf.

Bei Studien mit Tilidinhydrochlorid an Ratten ergab sich keine Beeinflussung der Fertilität.

Studien zur Reproduktionstoxizität mit Tilidin (Teratologie beim Kaninchen, Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte, Fertilitätsstudie bei der Ratte) gaben bei Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität oder Wirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat
Natriummetabisulfit
Salzsäure 35-39% (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

20/50 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung [Flasche mit Tropfaufsatz]

2 Jahre

100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung [Flasche mit Dosierpumpe]

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Packungen mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung [Flasche mit Dosierpumpe]: Flasche aufrecht aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20 und 50 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung [Flasche mit Tropfaufsatz]

Packungen mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung [Flasche mit Dosierpumpe]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

35055.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. August 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Februar 2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Eine im Jahre 1997 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, zweifach crossover) an 12 Probanden (21 -45 Jahre, 3 männl. und 9 weibl.) ergab nach jeweils einmaliger Gabe von 20 Tropfen *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* (entsprechend 50 mg Tilidinhydrochlorid und 4 mg Naloxonhydrochlorid/Tag) im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Ergebnisse (bestimmt wurden Tilidin, der wirksame Metabolit Nortilidin sowie Naloxon und $\delta\beta$ -Naloxol über 48 Stunden, angegeben sind als relevante Werte die Ergebnisse für Nortilidin):

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Nortilidin nach Einmalgabe von 20 Tropfen *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* (entsprechend 0,72 ml Lösung) bzw. 20 Tropfen Referenzpräparat:

	<i>Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen</i> (MW \pm SD)	Referenzpräparat (MW \pm SD)
C _{max} [ng/ml]	92,78 \pm 23,47	100,73 \pm 32,15
t _{max} [h]	0,85 \pm 0,29	0,85 \pm 0,29
AUC _{0-∞} [h x ng/ml]	467,63 \pm 150,58	493,85 \pm 163,31

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-∞} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

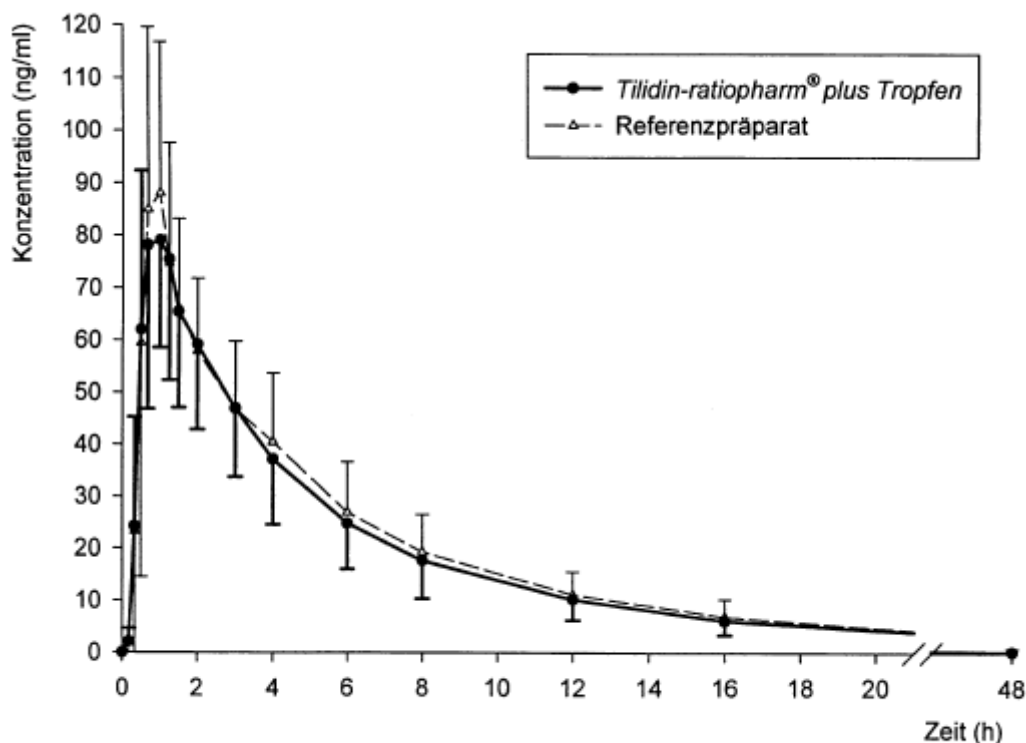


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Nortilidin nach Einmalgabe von 20 Tropfen *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* bzw. 20 Tropfen Referenzpräparat.

Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen

ratiopharm

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 94,7 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.