

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tilidin HEXAL comp Lösung, 50/4 mg je 0,72 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

0,72 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (20 Tropfen = 4 Hübe) enthalten 51,45 mg Tilidinhydrochlorid-Hemihydrat (entsprechend 50 mg Tilidinhydrochlorid) und 4,40 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat (entsprechend 4 mg Naloxonhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 68,9 mg Alkohol (Ethanol) pro 0,72 ml (= 20 Tropfen oder 4 Hübe) entsprechend 95,7 mg/ml Alkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke und sehr starke Schmerzen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre nehmen bis zu 6-mal täglich 20-40 Tropfen Tilidin HEXAL comp Lösung ein (= 4-8 Hübe, entsprechend 50-100 mg Tilidinhydrochlorid und 4-8 mg Naloxonhydrochlorid).

Die Tagesdosis von Tilidin HEXAL comp Lösung 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 (unter 20 kg Körpergewicht) bzw. 0,7 mg Tilidinhydrochlorid/kg Körpergewicht (über 20 kg Körpergewicht), wobei als Einzeldosis nicht weniger als 7,5 mg Tilidinhydrochlorid gegeben werden sollten.

1 Tropfen Tilidin HEXAL comp Lösung enthält 2,5 mg Tilidinhydrochlorid und 0,2 mg Naloxonhydrochlorid (5 Tropfen = 1 Hub).

Berechnungsbeispiele für die jeweilige Einzeldosis

Körpergewicht des Kindes in Kilogramm	Berechnung	Tilidinhydrochlorid in mg	Anzahl Tropfen Tilidin HEXAL comp Lösung
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

Tilidin HEXAL comp Lösung soll mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Hinweis zur Anwendung der Tropfflasche

Zur Entnahme wird die Tropfflasche senkrecht nach unten gehalten.

Hinweis zur Anwendung der Dosierpumpe

Die Pumpe muss vor dem ersten Gebrauch mehrfach bis zum Austritt der Lösung betätigt werden. Zur Entnahme der Lösung wird die Flasche auf eine ebene Fläche (z. B. Tisch) gestellt, ein Löffel oder Trinkbecher unter die Austrittsöffnung der Flasche gehalten und die Pumpe bis zum Anschlag voll durchgedrückt. Eine einmalige Betätigung der Pumpe entspricht einem Pumphub. Die Flasche ist nach Anbruch stehend aufzubewahren.

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

Für die Behandlung akuter Schmerzzustände genügt oftmals eine einmalige Gabe. Gegebenenfalls kann Tilidin HEXAL comp 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 Präparate mit langer Wirkdauer verwendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Tilidin HEXAL comp darf nicht angewendet werden bei

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

Tilidin HEXAL comp 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).

Für Tilidin HEXAL comp Lösung mit Dosierpumpe:

Für Kinder unter 14 Jahren ist Tilidin HEXAL comp nicht geeignet, da bei ihnen mit der Dosierpumpe eine altersgerechte Dosierung nicht möglich ist.

Tilidin HEXAL comp darf Kindern unter 2 Jahren nicht gegeben werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Opioiden erhöht dosisabhängig das Risiko einer Atemdepression einschließlich zentraler Schlafapnoe (*central sleep apnea* - CSA) und Hypoxämie während des Schlafs. Bei Patienten, die mit Atemdepression, einschließlich CSA, vorstellig werden, ist eine Dosisreduktion der Opioiden unter Einsatz bewährter Ausschleich-Verfahren in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tilidin HEXAL comp und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel, sowie auch Alkohol, 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 Tilidin HEXAL comp zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem

Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tilidin HEXAL comp mit Arzneimitteln, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen, ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von serotonergen Arzneimitteln kann zur Entwicklung eines potenziellen 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, Koordinationsstörungen, Steifigkeit) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) auftreten. Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte das Absetzen von Tilidin HEXAL comp in Betracht gezogen werden.

Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung. Vor der Verschreibung von Tilidin HEXAL comp an Patienten, die bereits von einem Pharmakon abhängig sind oder es waren oder die zu Arzneimittelmisbrauch neigen, sollte deshalb die Indikationsstellung sorgfältig geprüft und die Verabreichung von Tilidin HEXAL comp gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von Tilidin HEXAL comp durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt!

Bei Opiatabhängigen, die als Ersatz für Opiate wie Morphin oder Heroin Tilidin HEXAL comp in hoher Dosis missbräuchlich einnehmen, löst Tilidin HEXAL comp akute Entzugserscheinungen (Ängstlichkeit, Agitiertheit, Zittern, Schwitzen) aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugserscheinungen.

Tilidin HEXAL comp ist nicht zur Entzugsbehandlung geeignet!

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 HEXAL comp eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) entwickeln.

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 Opioide 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, Amenorrhö oder Unfruchtbarkeit manifestieren kann. Patienten, die Symptome eines Androgenmangels aufweisen, sollten Laboruntersuchungen unterzogen werden.

Die Lösung ist zur oralen Anwendung bestimmt. Sie ist nicht für eine Injektion geeignet! Nach einer derartigen Fehlanwendung können die darauffolgenden Entzugserscheinungen so stark sein, dass lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, z. B. Blutdruckkrisen, Kreislaufversagen.

Die Umstellung der Therapie auf Tilidin HEXAL comp bei Patienten, die bereits Opioide in therapeutischer Dosierung erhalten, erfordert für die empfohlenen Dosierungen keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich des Naloxon-Anteils.

Tilidin HEXAL comp enthält Ethanol (Alkohol)

Die Menge in 0,72 ml (= 20 Tropfen oder 4 Hübe) dieses Arzneimittels entspricht weniger als 2 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (wie nicht benzodiazepinhaltige Sedativa/ Hypnotika, Anxiolytika, Tranquilizer, Muskelrelaxanzien, Allgemeinanästhetika, Antipsychotika, andere Opiode), sowie auch Alkohol, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tilidin HEXAL comp soll nicht mit anderen Opioiden kombiniert werden, da die resultierende Wirkung aufgrund von Wechselwirkungen nicht abgeschätzt werden kann.

Die gleichzeitige Gabe von Tilidin HEXAL comp 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 potenziell lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen ist bekannt, dass Cytochrom P450 (CYP)3A4 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 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 werden.

In Einzelfällen wurde bei Patienten, die Tilidin/Naloxon-haltige Arzneimittel erhielten und unter Dauerantikoagulation 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 HEXAL comp engmaschig erfolgen, um, wenn nötig, die Phenprocoumon-Dosis entsprechend anpassen zu können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 HEXAL comp 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 ($\geq 1/10$)

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)

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Arzneimittelabhängigkeit

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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom

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 HEXAL comp 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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Resorptionsverminderung durch Kohlegabe, Kreislaufstabilisierung durch Elektrolytinfusionen sowie Verbesserung der Atemfunktion durch Sauerstoffinhalationen und kontrollierte Beatmung. Bei exzitatorischen Symptomen Diazepam intravenös in üblicher Dosierung.

Als Antidot kann Naloxon (z. B. 0,4 mg) intravenös 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: N02A X51

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 Bisnortilidin metabolisiert. Naloxon wird zu dem sehr schwach pharmakologisch wirksamen Beta-Naloxol metabolisiert, beides wird glukuronidiert.

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen ist bekannt, 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 Bisnortilidin 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 Fäzes. Nierenfunktionsstörungen können nicht zur Kumulation pharmakologisch aktiver Metaboliten führen.

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 derartiger 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.

Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit nach Einnahme der Lösung im Verhältnis zur intravenösen Injektion ist gleich der absoluten systemischen Bioverfügbarkeit, da die eigentlich wirkende Substanz (+)-Nortilidin erst bei der ersten Passage in der Leber gebildet wird.

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 allein 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 Dosen (≥ 50 mg/kg) verminderte Nahrungsaufnahme, Speichelfluss, Ataxie, Diarrhö, 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, Diarrhö 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 Tilidin und Naloxon 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

- Ethanol 96 %
- Salzsäure 32 %
- gereinigtes Wasser



6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch 3 Monate verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10 ml, 20 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung sowie 50 ml und 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung mit Dosierpumpe

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

32988.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

14. August 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

14. Oktober 2002

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel