

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Jede Filmtablette enthält 75 mg Tramadolhydrochlorid, entsprechend 65,88 mg Tramadol und 650 mg Paracetamol. <u>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:</u> Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. 3. DARREICHUNGSFORM Filmtablette Leicht orangefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten; die Abmessung beträgt: 20 mm x 8 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. 4. KLINISCHE ANGABEN 4.1 Anwendungsgebiete Tramabian ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen. Die Einnahme von Tramabian sollte auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe Abschnitt 5.1). 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u> Die Einnahme von Tramabian sollte auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und das Schmerzempfinden des Patienten angepasst werden. Im Allgemeinen sollte die niedrigste wirksame Dosis die eine Analgesie ermöglicht, gewählt werden. Die Gesamtdosis von 4 Filmtabletten (entsprechend 300 mg Tramadolhydrochlorid und 2600 mg Paracetamol) pro Tag darf nicht überschritten werden. Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden darf nicht unterschritten werden. <u>Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)</u>	Eine Initialdosis von 1 Filmtablette Tramabian wird empfohlen. Nach Bedarf können weitere Dosen eingenommen werden, wobei 4 Filmtabletten (entsprechend 300 mg Tramadolhydrochlorid und 2600 mg Paracetamol) pro Tag nicht überschritten werden dürfen. Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden darf nicht unterschritten werden. Tramabian sollte unter keinen Umständen länger als therapeutisch unbedingt notwendig eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.4.). <u>Kinder</u> Wirksamkeit und Sicherheit bei der Einnahme von Tramabian sind für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt worden. Eine Behandlung wird für Kinder unter 12 Jahren daher nicht empfohlen. <u>Ältere Patienten</u> Eine Anpassung der Dosierung bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist im Allgemeinen nicht notwendig. Bei älteren Patienten über 75 Jahren kann die Elimination verlängert sein. Daher kann, wenn notwendig, das Dosierungsintervall entsprechend den Bedürfnissen des Patienten verlängert werden. <u>Niereninsuffizienz/Dialyse</u> Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig erwogen werden. <u>Leberfunktionsstörung</u> Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4.). Da das Arzneimittel Paracetamol enthält, darf Tramabian nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3). <u>Art der Anwendung</u> Zum Einnehmen. Die Tabletten müssen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Sie können in gleiche Dosen geteilt werden. Darüber hinaus dürfen sie jedoch nicht zerkleinert oder zerkaut werden. <u>Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung</u> Vor Beginn der Behandlung mit Tramabian sollte eine Behandlungsstrategie,	einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Tramadol nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4.). 4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirkenden Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka. Tramabian darf nicht angewendet werden bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer erhalten oder innerhalb der vergangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Schwere Leberfunktionsstörungen. Therapeutisch nicht kontrollierte Epilepsie (siehe Abschnitt 4.4.). 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Warnhinweise</u> - Für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre. Die Maximaldosis von 4 Filmtabletten Tramabian darf nicht überschritten werden. Um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden, sollten die Patienten vom Arzt darauf hingewiesen werden, die empfohlene Dosis nicht zu überschreiten und ohne ärztlichen Rat auf die gleichzeitige Einnahme jeglicher Arzneimittel zu verzichten, die Paracetamol (auch frei verkäuflich) oder Tramadolhydrochlorid enthalten. - Bei schwerwiegender renal Insuffizienz (Kreatin-Clearance < 10 ml/min) wird Tramabian nicht empfohlen. - Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Tramabian nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit nicht-alkoholischer Lebererkrankung ist die Gefahr einer Paracetamol-
---	---	--

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

Überdosierung erhöht. Bei mäßig schweren Störungen sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls sorgfältig erwogen werden.

- Bei schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz wird Tramabian nicht empfohlen.
- Tramadol eignet sich nicht zur Substitutionsbehandlung bei Patienten mit einer Opioidabhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opioid-Agonist ist, können damit die Morphin-Entzugssymptome nicht unterdrückt werden.
- Über Krampfanfälle wurde bei Patienten mit entsprechender Prädisposition berichtet, sowie bei Patienten, die mit die Krampfschwelle senkenden Arzneimitteln behandelt wurden, insbesondere mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika, zentral wirksamen Analgetika oder Lokalanästhetika. Patienten, deren Epilepsie medikamentös kontrolliert ist, oder Patienten, die zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramabian behandelt werden. Über Krampfanfälle bei Patienten, die Tramadol in empfohlener Dosierung erhielten, wurde berichtet. Das Risiko erhöht sich, wenn Tramadol in Dosen angewendet wird, die über der empfohlenen Höchstdosis liegen.
- Der zusätzliche Gebrauch von Opioid-Agonist-Antagonisten (Nalbuphin, Buprenorphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Serotoninsyndrom

Das Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, wurde bei Patienten berichtet, die Tramadol in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln oder Tramadol allein erhielten (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung.

CYP2D6-vermittelter Metabolismus

Tramadol wird durch das Leberenzym CYP2D6 metabolisiert. Wenn ein Patient einen Mangel an diesem Enzym aufweist bzw. dieses Enzym beim Patienten vollständig fehlt, lässt sich unter Umständen keine ausreichende schmerzlindernde Wirkung erzielen. Laut Schätzungen weisen bis zu 7% der kaukasischen Population diesen Mangel auf. Wenn der Patient jedoch ein ultraschneller Metabolisierer ist, besteht selbst bei häufig verschriebenen Dosen das

Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen einer Opioid-Toxizität.

Allgemeine Symptome einer Opioid-Toxizität sind unter anderem Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, kleine Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Appetitmangel. In schweren Fällen können Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, die lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein können. Schätzungen der Prävalenz ultraschneller Metabolisierer in unterschiedlichen Populationen sind nachstehend zusammengefasst:

Population	Prävalenz in %
Afrikanisch/Äthiopisch	29%
Afroamerikanisch	3,4% bis 6,5%
Asiatisch	1,2% bis 2%
Kaukasisch	3,6% bis 6,5%
Griechisch	6,0%
Ungarisch	1,9%
Nordeuropäisch	1% bis 2%

Postoperative Anwendung bei Kindern

In der veröffentlichten Literatur wurde darüber berichtet, dass postoperativ angewendetes Tramadol bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie wegen obstruktiver Schlafapnoe zu seltenen, aber lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen geführt hat. Wenn Tramadol Kindern zur postoperativen Schmerzlinderung verabreicht wird, sollte mit extremer Vorsicht vorgegangen werden, und es sollte eine engmaschige Überwachung auf Symptome einer Opioid-Toxizität, einschließlich Atemdepression, erfolgen.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Tramadol wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen, deren Atemfunktion unter Umständen eingeschränkt ist, einschließlich bei neuromuskulären Störungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder

der Lunge, multiplem Trauma oder extensiven chirurgischen Eingriffen. Diese Faktoren können zu einer Verschlechterung der Symptome einer Opioid-Toxizität führen.

Nebenniereninsuffizienz

Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erfordert. Zu den Symptomen einer akuten oder chronischen Nebenniereninsuffizienz können z. B. starke Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, niedriger Blutdruck, extreme Müdigkeit, verminderter Appetit und Gewichtsverlust gehören.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Tramabian und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Wirkstoffen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung dieser Sedativa Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternativen Behandlungsoptionen möglich sind. Falls eine Entscheidung für die Verordnung von Tramabian zusammen mit Sedativa fällt, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewandt werden und die Dauer der gleichzeitigen Behandlung sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z.B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Tramabian können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

von Tramabian kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Tramabian kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit [Produktname] und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tramabian ist bei Patienten mit folgenden Zuständen/Erkrankungen angezeigt: Schädeltrauma, Prädisposition zu Krampfanfällen, Gallenwegsstörungen, Schockzustand, bei verändertem Bewusstseinszustand unbekannter Ursache, bei zentraler oder peripherer Beeinträchtigung der Atemfunktion oder bei erhöhtem intrakraniellen Druck.

Eine Überdosierung von Paracetamol kann bei manchen Patienten hepatotoxisch wirken.

Auch unter therapeutischen Dosierungen und bei kurzzeitiger Anwendung können Entzugssymptome, die denen eines Opiatentzugs ähneln, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Entzugssymptome können durch allmähliches ausschleichen der Dosis vermieden werden, insbesondere nach einer

langen Behandlungszeit. Selten wurde über Fälle von Abhängigkeit und Missbrauch berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In einer Studie wurde darüber berichtet, dass Tramadol während einer Allgemeinanästhesie mit Enfluran und Distickstoffoxid zu verstärkter intraoperativer Rückerinnerung geführt hat. Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Anwendung von Tramadol während einer flachen Anästhesie vermieden werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit:

- *Nicht selektiven MAO-Hemmern*
Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.
- *Selektiven MAO-A-Hemmern*
Aufgrund der Erfahrung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern: Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.
- *Selektiven MAO-B-Hemmern*
Zentrale Erregungssymptome, die an ein Serotonin-Syndrom erinnern: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.

Eine Behandlung mit Tramadol sollte erst 2 Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit MAO-Hemmern erfolgen.

Nicht empfohlen wird die gleichzeitige Anwendung von:

- *Alkohol*
Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Opioid-Analgetika. Das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen kann dadurch beeinträchtigt werden. Der Konsum von alkoholischen Getränken und die Einnahme von alkoholhaltigen Arzneimitteln muss vermieden werden.
- *Carbamazepin und andere Enzyminduktoren*
Durch erniedrigte Plasmaspiegel von Tramadol entsteht ein Risiko verringerter Wirksamkeit und kürzerer Wirkungs-dauer.

- *Opioid-Agonisten/-Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin)*
Abschwächung der analgetischen Wirkung aufgrund kompetitiver Rezeptorblockade mit dem Risiko des Auftretens eines Entzugssyndroms.

Begleitmedikationen, die berücksichtigt werden müssen:

- Tramadol kann Krämpfe induzieren und das Potential von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRIs), trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und Krampfschwelle senkenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol) Krämpfe auszulösen, erhöhen.
- Die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- *Andere Opioid-Derivate* (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen): Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.
- *Andere zentral dämpfende Arzneimittel*, wie z. B. andere Opioid-Derivate (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), andere Anxiolytika, Schlafmittel, sedativ wirkende Antidepressiva, sedativ wirkende Antihistaminika, Neuroleptika, zentral wirkende Antihypertensiva, Thalidomid und Baclofen. Diese Arzneimittel können die zentrale Dämpfung verstärken. Das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen können beeinträchtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Tramabian und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.
- Sedierende Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko für

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Aufgrund von Berichten über erhöhte INR (International Normalised Ratio) sollte, wenn medizinisch angezeigt, bei gleichzeitiger Anwendung von Tramabian und Warfarin-artigen Verbindungen die Prothrombinzeit regelmäßig überprüft werden.
- In einer begrenzten Anzahl von Studien wurde beobachtet, dass die prä- oder postoperative Anwendung des antiemetischen 5-HT₃ Antagonisten *Ondansetron* den Bedarf an Tramadol bei Patienten mit postoperativem Schmerz erhöht.
- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da es sich bei Tramabian um eine fixe Kombination von Wirkstoffen handelt, die Tramadol enthält, sollte dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Angaben zu Paracetamol:

Tierstudien sind unzureichend, um auf eine Reproduktionstoxizität schließen zu können. Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildung verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität

hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf.

Angaben zu Tramadol:

Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Sicherheit von Tramadol bei Schwangeren zu beurteilen. Tramadol beeinflusst - vor oder während der Geburt gegeben - die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Beim Neugeborenen kann es zu - in der Regel klinisch nicht relevanten - Veränderungen der Atemfrequenz führen. Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann, aufgrund eines Gewöhnungseffektes, nach der Geburt zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Da es sich bei Tramabian um eine fixe Kombination von Wirkstoffen handelt, die Tramadol enthält, sollte dieses Arzneimittel nicht während der Stillzeit eingenommen werden, andernfalls sollte das Stillen während der Behandlung mit Tramabian unterbrochen werden. Ein Absetzen des Stillens ist nach einer Einzeldosis von Tramabian im Allgemeinen nicht erforderlich.

Angaben zu Paracetamol:

Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in klinisch signifikanter Menge.

Angaben zu Tramadol:

Etwa 0,1% der mütterlichen Tramadol-Dosis wird in die Muttermilch ausgeschieden. In der Zeit unmittelbar nach der Geburt nimmt ein gestillter Säugling bei einer oralen mütterlichen Tramadol-Dosis von bis zu 400 mg im Mittel 3 % der mütterlichen gewichtsbezogenen Dosis auf. Aus diesem Grund sollte Tramadol in der Stillzeit nicht eingenommen oder das Stillen während einer Behandlung mit Tramadol unterbrochen

werden. Bei einmaliger Anwendung von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

Fertilität

Die Überwachung nach Markteinführung deutet nicht auf einen Effekt von Tramadol auf die Fertilität hin.

Studien an Tieren haben keinen Effekt von Tramadol auf die Fertilität gezeigt. Es wurden keine Fertilitätsstudien mit der Kombination von Tramadol und Paracetamol durchgeführt.

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

Tramadol kann Schwindel und Schläfrigkeit verursachen, was durch Alkohol oder andere zentral dämpfende Arzneimittel verstärkt werden kann. Betroffene Patienten sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während klinischer Studien mit Paracetamol/Tramadol-Kombinationen, die bei mehr als 10% der Patienten beobachtet wurden, waren Übelkeit, Benommenheit und Schläfrigkeit.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen geordnet nach Organsystemen:

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Stimmungsänderungen (Angustzustände, Nervosität, Euphorie) Schlafstörungen	Depression, Halluzinationen, Alpträume	Delirium, Arzneimittelabhängigkeit	Missbrauch ^{1*}	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen, Zittern	unwillkürliche	Ataxie,		

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

			Muskelkon- traktionen, Paresthesien, Amnesie	Krampfan- fälle, Synkope, Sprachstö- rungen		
Augen- erkrankungen				Ver- schwomme- nes Sehen, Miosis, Mydriasis,		
Erkrankungen des Ohrs und des La- byrinths			Tinnitus			
Herzerkrankungen			Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie			
Gefäß- erkrankungen			Hypertonie, Hitzewallungen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe			
Erkrankungen des Gastro-intestinal- trakts	Übelkeit	Erbrechen, Verstopfung, Mundtrocken- heit, Diarrhoe, Bauchschmer- zen, Dyspepsie, Blähungen	Dysphagie, Meläna			
Erkrankungen der Haut und des Un- terhautzellgewebes		Schwitzen, Pruritus	Hautreaktionen (z. B. Hautaus- schläge, Urtika- ria)			
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege			Albuminurie, Miktionsstörun- gen (Dysurie und Harnverhalten)			
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb			
Untersuchungen			erhöhte Transam- inasen			

¹*Nach der Markteinführung berichtet.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Tramabian kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen von denen bekannt ist, dass sie unter Tramadol oder Paracetamol auftreten können, können nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden:

Tramadol:

- Orthostatische Hypotonie, Bradykardie, Kollaps (Tramadol).
- Anwendungsbeobachtungen über Tramadol zeigten selten Veränderungen der Warfarin-Wirkung einschließlich Verlängerung der Prothrombinzeit.
- In seltenen Fällen ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$): allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmen, Giemen, angio-neurotisches Ödem) und Anaphylaxie.
- In seltenen Fällen ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$): Appetitveränderungen, motorische Schwäche und Atemdepression.
- Nach Anwendung von Tramadol können psychische Nebenwirkungen auftreten,

die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist euphorische Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen).

- Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang wurde jedoch nicht hergestellt.
- Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems: Nicht bekannt: Serotoninsyndrom.

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

- Symptome eines Entzugssyndroms, ähnlich der bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Andere Symptome, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadolhydrochlorid beobachtet wurden sind: Panikattacken, schwere Angstzustände, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome.
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Nicht bekannt: Schluckauf.

Paracetamol:

- Nebenwirkungen von Paracetamol sind selten, jedoch können Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, vorkommen. Es gibt Berichte über Fälle von Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie und Agranulozytose. Ein Kausalzusammenhang mit Paracetamol wurde aber nicht hergestellt.
- Verschiedene Berichte deuten darauf hin, dass Paracetamol zusammen mit Warfarin-ähnlichen Verbindungen angewendet, Hypoprothrombinämie hervorrufen kann. In anderen Studien wurde keine Änderung der Prothrombinzeit gefunden.
- Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Hautreaktionen wurden berichtet.
- Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

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

Tramabian ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen. Im Fall einer Überdosierung

können Anzeichen und Symptome einer Vergiftung von Tramadol, Paracetamol oder von beiden Wirkstoffen auftreten.

Symptome einer Tramadol-Überdosierung

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zu Koma, Krämpfen und Atemdepression bis hin zu Atemstillstand zu rechnen. Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Symptome einer Paracetamol-Überdosierung

Eine Überdosierung ist insbesondere bei kleinen Kindern besorgniserregend. Symptome einer Paracetamol-Überdosierung innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen. Leberschädigungen können 12 bis 48 Stunden nach Einnahme deutlich werden. Anomalien des Glucose-Stoffwechsels und metabolische Azidose können auftreten. Bei schwerer Intoxikation kann Lebersversagen zu Enzephalopathie, Koma und Tod führen. Akutes Nierenversagen mit akuter tubulärer Nekrose kann sich selbst bei Abwesenheit schwerer Leberschäden entwickeln. Über kardiale Arrhythmien und Pankreatitis wurde berichtet.

Bei Erwachsenen, die 7,5 - 10 g oder mehr Paracetamol eingenommen haben, ist eine Leberschädigung möglich. Es wird angenommen, dass ein dabei im Übermaß gebildeter toxischer Metabolit (der bei Einnahme normaler Paracetamol-Dosen gewöhnlich ausreichend über Glutathion entgiftet wird) irreversibel an Lebergewebe gebunden wird.

Notfallbehandlung

- Sofortige Einweisung in eine Spezialabteilung.
- Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf.
- Vor Einleitung der Behandlung sollte so bald wie möglich eine Blutprobe entnommen werden, um die Plasmaspiegel von Paracetamol und Tramadol zu bestimmen und um Leberfunktionstests durchzuführen.
- Bei Überdosierung sollten zu Beginn Leberfunktionstests durchgeführt und in 24-stündigen Abständen wiederholt werden. Üblicherweise wird eine Erhöhung von Leberenzymen (ASAT, ALAT) beobachtet, die sich im Verlauf von einer oder zwei Wochen normalisiert.

- Magenentleerung durch Auslösen von Erbrechen (wenn der Patient bei Bewusstsein ist) oder durch Magenspülung.

- Unterstützende Maßnahmen wie Freihalten der Atemwege, und Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Funktion sollten eingeleitet werden: Naloxon sollte als Antidot bei Atemdepression gegeben werden; bei Krampfanfällen sollte Diazepam verabreicht werden.

- Tramadol wird durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur geringfügig aus dem Serum entfernt. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramabian nicht geeignet.

Unverzügliches Handeln ist bei der Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung unabdingbar. Selbst wenn signifikante frühe Symptome fehlen, sollte der Patient zur sofortigen Betreuung unverzüglich in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Jeder Erwachsene und Jugendliche, der etwa 7,5 g oder mehr Paracetamol in den vergangenen 4 Stunden eingenommen hat oder jedes Kind, das ≥ 150 mg/kg Paracetamol in den vergangenen 4 Stunden zu sich genommen hat, sollte einer Magenspülung unterzogen werden. Um das Risiko einer sich entwickelnden Leberschädigung abzuklären (mittels des Paracetamol-Überdosierungs-Nomogramms) sollten die Blutkonzentrationen von Paracetamol erst nach mehr als 4 Stunden nach der Überdosierung bestimmt werden. Es kann erforderlich sein, oral Methionin oder intravenös NAC, das noch mindestens bis 48 Stunden nach Überdosierung einen vorteilhaften Effekt haben kann, zu verabreichen. Den größten Nutzen hat intravenöses NAC, wenn mit der Anwendung innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung begonnen wird. Die Verabreichung von NAC sollte jedoch auch erfolgen, wenn mehr als 8 Stunden seit der Überdosierung verstrichen sind, und sollte während der gesamten Therapiedauer fortgesetzt werden. Wenn eine massive Überdosierung vermutet wird, sollte die Behandlung mit NAC sofort begonnen werden. Generelle unterstützende Maßnahmen müssen verfügbar sein.

Unabhängig von der vom Patienten angegebenen Paracetamol-Dosis sollte so schnell wie möglich als Antidot N-Acetylcystein oral oder intravenös verabreicht werden, wenn möglich, innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung.

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide in Kombination mit nichtopioiden Analgetika, Tramadol und Paracetamol
ATC-Code: N02AJ13.

Analgetika

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Tramadol ist ein nicht selektiver reiner Agonist an μ -, δ - und κ -Opioid-Rezeptoren mit einer größeren Affinität zu μ -Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin, sowie die Verstärkung der Serotonin-Freisetzung. Tramadol besitzt eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin besitzt Tramadol über einen weiten Bereich analgetischer Dosen keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herzkreislauf-System sind im Allgemeinen gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 1/6 derjenigen von Morphin angegeben.

Der genaue Wirkmechanismus der analgetischen Eigenschaften von Paracetamol ist nicht bekannt; hierzu können sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen gehören.

Tramabian ist als Analgetikum der Stufe II des WHO-Schmerz-Stufenschemas einzuordnen und sollte vom Arzt entsprechend verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tramadol wird in racemischer Form angewendet und die [-] und [+] - Formen von Tramadol und seinem Metaboliten M1 sind im Blut nachweisbar. Tramadol wird zwar nach der Applikation schnell resorbiert, seine Resorption ist jedoch langsamer als die von Paracetamol (und seine Halbwertszeit ist länger).

Nach einmaliger Einnahme einer Tablette Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg) werden maximale Plasmakonzentrationen von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 4,2 µg/ml (Paracetamol) nach 1,8 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] bzw. 0,9 h (Paracetamol) erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeiten $t_{1/2}$ betragen 5,1/4,7 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 2,5 h (Paracetamol).

In Pharmakokinetik-Studien an gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter Einnahme der fixen Kombination (Tramadol und Paracetamol) wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Kinetik-Parameter der Wirkstoffe im

Vergleich zur Anwendung der einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

Resorption

Das razemische Tramadol wird nach Einnahme schnell und praktisch vollständig resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit einer einmaligen 100 mg-Dosis beträgt ca. 75 %. Nach wiederholter Gabe ist die Bioverfügbarkeit erhöht und beträgt ca. 90 %.

Nach Einnahme von Tramadol/Paracetamol wird Paracetamol schnell und fast vollständig resorbiert. Die Resorption findet überwiegend im Dünndarm statt. Maximale Plasmakonzentrationen von Paracetamol werden nach einer Stunde erreicht und werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tramadol nicht beeinflusst.

Die Einnahme von Tramadol/Paracetamol mit Nahrungsmitteln hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Peak-Konzentrationen im Plasma oder das Ausmaß der Resorption von Tramadol oder Paracetamol. Tramabian kann deshalb unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 20%.

Paracetamol scheint in die meisten Körpergewebe, mit Ausnahme von Fettgewebe, verteilt zu werden. Sein scheinbares Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,9 l/kg. Ein verhältnismäßig kleiner Anteil von Paracetamol (~ 20 %) ist an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Tramadol wird nach Einnahme in erheblichem Umfang metabolisiert. Ca. 30 % der Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin, 60 % der Dosis als Metaboliten ausgeschieden.

Tramadol wird durch O-Demethylierung (katalysiert durch das Enzym CYP2D6) zu seinem Metaboliten M1 und durch N-Demethylierung (katalysiert durch CYP3A) zu seinem Metaboliten M2 metabolisiert. M1 wird durch N-Demethylierung und durch Konjugation mit Glucuronsäure weiter verstoffwechselt. Die Eliminationshalbwertszeit von M1 aus dem Plasma beträgt 7 Stunden. Der Metabolit M1 besitzt analgetische Eigenschaften und ist wirksamer als die Ausgangssubstanz. Die Plasmakonzentration von M1 ist mehrfach niedriger als die von Tramadol und sein Beitrag zur klinischen Wirkung verändert sich bei wiederholter Verabreichung kaum.

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über zwei Hauptbiotransformationswege metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Der letztgenannte Abbauweg kann bei Dosierung über dem therapeutischen Bereich sehr schnell gesättigt sein. Eine kleine Fraktion (weniger als 4 %) wird über Cytochrom P 450 zu der aktiven Zwischenform (N-Acetylbenzochinonimin) metabolisiert, die unter normalen Anwendungsbedingungen schnell über reduziertes Glutathion entgiftet und als Konjugat mit Cystein und Mercaptursäure über den Urin ausgeschieden wird. Nach erheblicher Überdosierung ist die Menge des toxischen Metaboliten jedoch erhöht.

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden.

Die Halbwertszeit von Paracetamol beträgt bei erwachsenen Patienten ca. 2 bis 3 Stunden. Sie ist bei Kindern kürzer und bei Neugeborenen und Patienten mit Leberzirrhose leicht verlängert. Paracetamol wird hauptsächlich über eine dosisabhängige Bildung von Glucuronsäure- und Sulfat-Konjugaten ausgeschieden. Weniger als 9 % von Paracetamol wird in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von beiden Substanzen verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien unter Verwendung der derzeit anerkannten Standards zur Bewertung der Toxizität für Reproduktion und Entwicklung liegen nicht vor. Mit der fixen Kombination (Tramadol und Paracetamol) wurden keine präklinischen Studien zur Beurteilung ihrer Kanzerogenität, ihrer Mutagenität oder ihrer Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt.

Beim Nachwuchs von Ratten wurden nach oraler Behandlung mit der Kombination Tramadol/Paracetamol keine wirkstoffbezogenen teratogenen Effekte beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass die Tramadol/Paracetamol-Kombination bei Ratten in maternal-toxischer Dosierung (50/434 mg/kg Tramadol/Paracetamol), d.h. bei einer Dosis entsprechend dem 8,3-fachen der maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen, embryotoxisch und fetotoxisch wirkt. Teratogene Wirkungen wurden bei dieser Dosis nicht beobachtet. Die Embryo- und Fetotoxizität führte zu einem geringeren Gewicht der Feten und einer Zunahme der Anzahl an überzähligen Rippen. Niedrigere Dosierungen (10/87 und 25/217 mg/kg Tra-

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

madol/Paracetamol) mit geringerer maternal-toxischer Wirkung hatten keine toxischen Effekte auf Embryo oder Fetus.

Die Ergebnisse von klassischen Mutagenitätstests zeigten kein potenzielles genotoxisches Risiko von *Tramadol* für den Menschen auf.

Die Ergebnisse von Kanzerogenitätstests weisen nicht auf ein potenzielles Risiko von *Tramadol* für den Menschen hin.

Tierstudien mit *Tramadol* zeigten bei sehr hohen Dosen Wirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und Mortalität der Neugeborenen in Verbindung mit maternaler Toxizität auf. Fertilität, Reproduktionsleistung und Entwicklung der Nachkommen waren nicht beeinträchtigt. *Tramadol* überwindet die Plazentaschranke. Die männliche und weibliche Fertilität wurde nicht beeinträchtigt.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keinen Beleg für ein relevantes genotoxisches Risiko von *Paracetamol* bei therapeutischen (d.h. nicht toxischen) Dosen.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keinen Beleg für bedeutsame tumorogene Wirkungen von *Paracetamol* bei nicht hepatotoxischen Dosierungen.

Tierstudien und umfangreiche Erfahrungen am Menschen ergaben bisher keinen Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere Blisterpackung (PVC/PVDC weiße Folie, Papier/Aluminiumfolie): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Filmtabletten (Blisterpackung mit 10 Filmtabletten) in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Deutschland
Tel.: (04721) 606 0
Fax: (04721) 606 333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

93508.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Januar 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig