

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tilidin-ratiopharm[®] plus 50 mg/4 mg Retardtabletten

Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten

Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten

Wirkstoffe: Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tilidin-ratiopharm[®] plus 50 mg/4 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 51,455 mg Tilidinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 50 mg Tilidinhydrochlorid und 4,4 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4 mg Naloxonhydrochlorid.

Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 102,91 mg Tilidinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 100 mg Tilidinhydrochlorid und 8,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 8 mg Naloxonhydrochlorid.

Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 154,365 mg Tilidinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 150 mg Tilidinhydrochlorid und 13,2 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 12 mg Naloxonhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Tilidin-ratiopharm[®] plus 50 mg/4 mg Retardtabletten

Runde, bikonvexe, weiße Retardtabletten mit einseitiger Prägung „50“.

Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten

Runde, bikonvexe, weiße Retardtabletten.

Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten

Ovale, bikonvexe, weiße Retardtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung starker und sehr starker Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten eignet sich besonders zur Behandlung chronischer Schmerzen. Die erforderliche Dosis wird vom Arzt für jeden Patienten individuell ermittelt.

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

Die übliche Anfangsdosierung von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2-mal täglich 100 mg. Dabei sollte ein Zeitintervall von 12 Stunden eingehalten werden.

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten

ratiopharm

Bei Opioid-naiven Patienten ist ggf. die Anfangsdosis von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* auf 2-mal täglich 50 mg zu reduzieren.

Ist die Schmerzbehandlung mit 2-mal täglich 100 mg *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* nicht ausreichend, sollte die Erhöhung der Dosis stufenweise bis zu einer individuellen patientenspezifischen Erhaltungsdosis erfolgen, die eine adäquate Schmerzkontrolle bei tolerierbaren Nebenwirkungen erzielt.

Die zur Verfügung stehenden Wirkstärken können, falls erforderlich, miteinander kombiniert werden.

Hinweis

Die hier empfohlenen Dosierungen sind Richtwerte. Im Einzelfall können zur Behandlung sehr starker Schmerzen eine Überschreitung der Maximaldosis und die Verkürzung des Einnahmeintervalls notwendig werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionseinschränkung erfordert keine Dosisänderung.

Dosierung bei älteren Patienten

Eine Dosismodifikation ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten werden unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Retardtabletten dürfen nicht geteilt werden, da sonst die Retardierung nicht mehr gewährleistet ist.

Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.

In der Erhaltungstherapie soll ein festes Zeitschema (z. B. morgens 8.00 Uhr und abends 20.00 Uhr) eingehalten werden.

Erfahrungen in der Langzeittherapie sind in einigen Fällen für einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren dokumentiert.

Wenn die Indikation für eine Therapie mit *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* 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 Retardtabletten darf nicht eingenommen 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-ratiopharm[®] plus 50 mg/4 mg Retardtabletten

Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten

Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten

Darf bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren nicht angewendet werden, da bisher keine Erfahrungen vorliegen.

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten 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-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* kommen (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten*, 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 Retardtabletten* 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 Retardtabletten* 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, Koordinationsstörungen, Steifigkeit) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) auftreten. Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte das Absetzen von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* in Betracht gezogen werden.

Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung. Vor der Verschreibung von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* 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-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* 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 Retardtabletten* akute Entzugserscheinungen (Ängstlichkeit, Agitiertheit, Zittern, Schwitzen) aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugserscheinungen.

***Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* ist zur Entzugsbehandlung nicht 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* eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) entwickeln.

Die Umstellung der Therapie auf *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* 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 Retardtabletten 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 Retardtabletten* 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 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 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

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten

ratiopharm

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 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-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* engmaschig erfolgen, um, wenn nötig, die Dosierung von Phenprocoumon entsprechend anpassen zu können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten sollte während der Schwangerschaft 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 abgestillt 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 Retardtabletten 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 Zusammenhang 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, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 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: Diarrhoe, Abdominalschmerz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: vermehrtes Schwitzen

Um Erscheinungen dieser Art entgegenzuwirken, wird empfohlen, dass sich der Patient – wie es bei starken Schmerzen üblich ist – keiner körperlichen Belastung unterzieht und sich bei Auftreten von Schwindelgefühlen hinlegt.

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 ÜberdosierungSymptome der Intoxikation

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 von Intoxikationen

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. 0,4 mg) 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 Abstinenzsyndrom 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 nach und nach 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).

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.

Die apparente Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$ app.) des retardierten Präparats beträgt für Nortilidin und für die Naloxonmetaboliten ca. 5,5 Stunden.

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

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 u. U. 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 dieser Patienten mit Tilidin/Naloxon in Frage stellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Tilidin (-hydrochlorid oder -phosphat) und Tilidin plus Naloxon 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 tumorerzeugendes 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

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tilidin-ratiopharm[®] plus 50 mg/4 mg Retardtabletten
18 Monate

Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten
Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tilidin-ratiopharm[®] plus 50 mg/4 mg Retardtabletten
Nicht über 25 °C lagern.

Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten
Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen, Al/Al-Blister

Packungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tilidin-ratiopharm[®] plus 50 mg/4 mg Retardtabletten
58723.00.00

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten

ratiopharm

Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten
58723.01.00

Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten
58723.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Angaben

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten dient der Behandlung von starken und sehr starken, lang anhaltenden und chronischen Schmerzen. Ein wesentlicher Vorteil von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* liegt in einer über 12 Stunden dauernden schmerzstillenden Wirkung, die eine kontinuierliche Schmerzfreiheit bei einer zweimal täglichen Einnahme möglich macht.

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten verursacht in den empfohlenen Dosierungen (bis 600 mg/Tag) keine klinisch relevante Atemdepression, Obstipation oder Hemmung der Diurese.

Es stehen verschiedene Wirkstärken zur Verfügung, die auch miteinander kombiniert werden können.

Bei Beginn der Behandlung wird die geeignete Dosierung und Einnahmehäufigkeit individuell festgestellt. In dieser Phase (Titrationsphase) ist zur Behandlung eventueller Schmerzspitzen eine Zusatzmedikation mit den schnell wirksamen *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* empfehlenswert.

Von *Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen* kann für die Dauertherapie auf *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* gewechselt werden.

Tilidin-HCL in mg	<i>Tilidin-ratiopharm[®] plus Tropfen</i>	<i>Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten</i>
100	2-mal 20 Tropfen bzw. 2-mal 4 Hübe* 4-mal 10 Tropfen bzw. 4-mal 2 Hübe*	2-mal 1 Retardtablette <i>Tilidin-ratiopharm[®] plus 50 mg/4 mg Retardtabletten</i>
200	4-mal 20 Tropfen bzw. 4-mal 4 Hübe*	2-mal 1 Retardtablette <i>Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten</i>
300	6-mal 20 Tropfen bzw. 6-mal 4 Hübe* 3-mal 40 Tropfen bzw. 3-mal 8 Hübe*	2-mal 1 Retardtablette <i>Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten</i>
400	4-mal 40 Tropfen bzw. 4-mal 8 Hübe*	4-mal 1 Retardtablette <i>Tilidin-ratiopharm[®] plus 100 mg/8 mg Retardtabletten</i>
600	6-mal 40 Tropfen bzw. 6-mal 8 Hübe*	2-mal 2 Retardtabletten <i>Tilidin-ratiopharm[®] plus 150 mg/12 mg Retardtabletten</i>

* 1 Hub der Flasche mit Dosierpumpe (Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung) entsprechend 5 Tropfen bzw. 12,5 mg Tilidinhydrochlorid.

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten

ratiopharm

Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten wirkt in der Regel bis zu 12 Stunden. Die Wirkdauer kann jedoch aufgrund individueller Faktoren variieren. In jedem Fall ist wichtig, dass *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* nach einem festen Zeitschema, also immer zur gleichen Stunde morgens und abends, eingenommen wird.

Das in *Tilidin-ratiopharm[®] plus Retardtabletten* enthaltene Naloxon ist bei bestimmungsgemäßem therapeutischem Gebrauch ohne Einfluss auf die Wirkung des Arzneimittels.