

# Tilidin comp.-CT Lösung

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### Tilidin comp.-CT Lösung

50 mg/4 mg Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffe: Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriummetabisulfit

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung starker und sehr starker Schmerzen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren nehmen bis zu 6-mal täglich 20–40 Tropfen bzw. 4–8 Hübe\* [Flasche mit Dosierpumpe] ein.

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

Die Tagesdosis kann, je nach Schmerzstärke und individuellem Ansprechen auf die Behandlung, zwischen 100 mg und maximal 600 mg Tilidinhydrochlorid liegen.

#### Kinder unter 14 Jahren

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

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

Berechnungsbeispiele für die jeweilige Einzeldosis

Körpergewicht des Kindes in kg	Berechnung	Tilidinhydrochlorid in mg	Anzahl Tropfen
15	15 × 0,5	7,5	3
25	25 × 0,7	17,5	7
35	35 × 0,7	24,5	10
45	45 × 0,7	31,5	13

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

#### Art der Anwendung

Die Lösung wird mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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

#### Hinweis zur Flasche mit Tropfaufsatz

##### [Packung mit 20/50 ml Lösung]:

Die Flasche besitzt einen kindergesicherten Verschluss (zum Öffnen Verschluss nach unten drücken und gleichzeitig drehen). Zur Entnahme soll die Flasche senkrecht nach unten gehalten werden.

#### Hinweis zur Flasche mit Dosierpumpe

##### [Packung mit 100 ml Lösung]:

Betätigen Sie die Pumpe bei erstmaligem Gebrauch mehrmals bis zum Austritt der Lösung (dies ist aus technischen Gründen notwendig um den Pumpmechanismus zu füllen).

1 Hub = 0,18 ml entspr. 5 Tropfen bzw. 12,5 mg Tilidinhydrochlorid.

#### Dauer der Anwendung

Für die Behandlung akuter Schmerzzustände genügt oftmals eine einmalige Gabe. Gegebenenfalls kann *Tilidin comp.-CT Lösung* mehrmals, auch über mehrere Tage angewendet werden.

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

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

## 4.3 Gegenanzeigen

*Tilidin comp.-CT Lösung* darf nicht eingenommen werden bei

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

Keine Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren, da bisher keine Erfahrungen vorliegen.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Tilidin comp.-CT Lösung* sollte nicht eingenommen werden bei anderen Abhängigkeitserkrankungen.

Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung. Vor der Verordnung von *Tilidin comp.-CT Lösung* an Patienten, die bereits von einem Arzneimittel abhängig sind oder es waren oder die zu Arzneimittelmisbrauch neigen, sollte deshalb die Indikationsstellung sorgfältig geprüft und die Verabreichung von *Tilidin*

*comp.-CT Lösung* gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von *Tilidin comp.-CT Lösung* 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 comp.-CT Lösung* akute Entzugsserscheinungen (Ängstlichkeit, Agitiertheit, Zittern, Schwitzen) aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugsserscheinungen.

***Tilidin comp.-CT Lösung* ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet!**

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

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

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

Die Umstellung der Therapie auf *Tilidin comp.-CT Lösung* 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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Tilidin/Naloxon und Alkohol oder Beruhigungsmitteln kommt es zu einer gegenseitigen Verstärkung und Verlängerung der Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

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

Bei Gabe weiterer ZNS-depressiver Arzneimittel ist in Einzelfällen eine Apnoe nicht auszuschließen.

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen weiß man, dass Cytochrom P450 CYP3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin spielen (dieser wird dann nach und nach in den inaktiven Metaboliten Bistilidin 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

# Tilidin comp.-CT Lösung

Bildung und/oder die Elimination des aktiven Metaboliten Nortilidin vermittelt wird.

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

**Tilidin comp.-CT Lösung** sollte während der Schwangerschaft nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abschätzung gegeben werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob **Tilidin comp.-CT Lösung** in die Muttermilch übergeht. Ist in der Stillzeit eine Behandlung unbedingt erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

**Tilidin comp.-CT Lösung** 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, Präparatwechsel 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

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### 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: Übelkeit und Erbrechen zu Behandlungsbeginn; bei weiterer Behandlung nur noch häufig bis gelegentlich oder selten

Häufig: Diarrhö, 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.

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

Natriummetabisulfit kann selten Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Eine Beeinträchtigung des blutbildenden Systems sowie der Nieren- oder Leberfunktion durch Tilidin/Naloxon wurde bisher nicht beobachtet.

### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome 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 Giftenfernung 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 Bis-Nortilidin metabolisiert. Naloxon wird zu dem sehr schwach pharmakologisch wirksamen β-Naloxol metabolisiert, beides wird glukuronidiert.

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

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

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

### Leberinsuffizienz

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

Es ist nicht sicher auszuschließen, dass bei Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz die Bildung von aktivem Nortilidin so gering sein kann, dass eine ausreichende analgetische Wirkung u. U. nicht zu erreichen ist, und dass eine unzureichende Inaktivierung von Naloxon durch Antagonisierung der Nortilidin-Wirkung zu einem weiteren Wir-

kungsverlust führen kann, der insgesamt eine sinnvolle Therapie dieser Patienten mit Tilidin/Naloxon in Frage stellt.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Tilidin und Tilidin plus Naloxon wurde an Mäusen und Ratten geprüft. Dosen  $\geq 100$  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 Tilidin und Naloxon behandelt. Bei Nagern traten in hohen Dosierungen ( $\geq 50$  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 tumor erzeugendes

##### Potenzial

Untersuchungen zur Mutagenität von Tilidin im Ames-Test und in einer Zytogenetikstudie an Knochenmarkzellen von Ratten verliefen negativ. Weiterhin waren Naloxon ebenso wie die Kombination von Tilidin und Naloxon unauffällig in den umfassenden Mutagenitätsprüfungen. Untersuchungen zum tumor erzeugenden 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 Tilidin an Ratten ergab sich keine Beeinflussung der Fertilität.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat  
Natriummetabisulfit  
Salzsäure 25 % (zur pH-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 12 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

35056.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

7. August 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

22. Februar 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin