

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Tramadol/Paracetamol Aristo® 75 mg/
 650 mg Filmtabletten**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tramadol/Paracetamol Aristo® 75 mg/
 650 mg Filmtablette enthält 75 mg Tramadol-
 hydrochlorid und 650 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
 standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Tramadol/Paracetamol Aristo® 75 mg/
 650 mg Filmtabletten sind weiße bis fast
 weiße Filmtabletten mit einer Bruchkerbe.
 Tramadol/Paracetamol Aristo® 75 mg/
 650 mg Filmtabletten können in gleiche Do-
 sen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tramadol/Paracetamol Aristo® Filmtabletten
 sind angezeigt zur symptomatischen Be-
 handlung von mäßig starken bis starken
 Schmerzen.

Die Anwendung von Tramadol/Paracetamol
 Aristo® muss auf Patienten beschränkt
 werden, deren mäßig starke bis starke
 Schmerzen eine Kombination von Tramadol
 und Paracetamol erfordern (siehe auch Ab-
 schnitt 5.1).

Tramadol/Paracetamol Aristo® wird ange-
 wendet bei Erwachsenen und bei Jugend-
 lichen im Alter von 12 Jahren oder älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter)

Die Anwendung von Tramadol/Paracetamol
 Aristo® muss auf Patienten beschränkt
 werden, deren mäßig starke bis starke
 Schmerzen eine Behandlung mit einer Kom-
 bination von Tramadolhydrochlorid und Pa-
 racetamol erfordern.

Die Dosierung muss an die Stärke der
 Schmerzen und der individuellen Empfind-
 lichkeit des Patienten angepasst werden.
 Generell muss die niedrigste zur Schmerz-
 stillung ausreichende Dosis gewählt wer-
 den.

Die Dosis muss entsprechend der Stärke
 der Schmerzen und dem Ansprechen des
 Patienten individuell angepasst werden.
 Als Initialdosis werden 75 mg Tramadol und
 650 mg Paracetamol empfohlen. Bei Bedarf
 können weitere Dosen eingenommen wer-
 den, wobei eine Dosis von 300 mg Tramadol
 und 2600 mg Paracetamol pro Tag nicht
 überschritten werden dürfen.

Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden darf
 nicht unterschritten werden.

Tramadol/Paracetamol Aristo® darf unter
 keinen Umständen länger als unbedingt
 notwendig eingenommen werden (siehe
 auch Abschnitt 4.4). Falls angesichts der
 Art und Schwere der Erkrankung eine wie-

derholte oder länger dauernde Behandlung
 mit Tramadol/Paracetamol Aristo® erforder-
 lich ist, muss eine sorgfältige und regelmä-
 ßige Überprüfung erfolgen (wenn möglich
 mit dem Einlegen von Anwendungspausen),
 ob und inwieweit eine Weiterbehandlung
 erforderlich ist.

Kinder

Wirksamkeit und Sicherheit bei der Einnah-
 me von Tramadol/Paracetamol Aristo® sind
 für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt wor-
 den. Eine Behandlung wird für Kinder unter
 12 Jahren daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Im Regelfall ist eine Dosisanpassung bei
 Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch
 manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz
 nicht erforderlich. Bei älteren Patienten über
 75 Jahren kann es zu einer verlängerten
 Elimination kommen. Daher muss, falls not-
 wendig, das Dosierungsintervall entspre-
 chend dem Bedarf des Patienten verlängert
 werden. Infolge des Tramadol-Gehalts wird
 empfohlen, bei Patienten über 75 Jahren
 darauf zu achten, dass das Dosierungsinter-
 vall nicht unter 6 Stunden liegt.

Leber- und Niereninsuffizienz/Dialyse

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nieren-
 insuffizienz ist die Elimination von Tramadol
 verzögert. Bei diesen Patienten muss eine
 Verlängerung des Dosierungsintervalls ent-
 sprechend dem individuellen Bedarf sorg-
 fältig erwogen werden.

Bei Vorliegen einer moderaten Niereninsuffi-
 zienz (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und
 30 ml/min) muss das Dosierungsintervall
 auf 12 Stunden erhöht werden. Da Trama-
 dol nur sehr langsam durch Hämodialyse
 oder Hämofiltration entfernt wird, ist eine
 Einnahme nach der Dialyse zur Aufrecht-
 erhaltung der Analgesie normalerweise nicht
 nötig.

Tramadol/Paracetamol Aristo® darf bei
 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstö-
 rung nicht angewendet werden (siehe Ab-
 schnitt 4.3). Bei moderater Leberfunktions-
 störung muss eine Ausdehnung des Dosie-
 rungsintervalls sorgfältig erwogen werden
 (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Filmtabletten müssen mit ausreichend
 Flüssigkeit eingenommen werden. Sie dür-
 fen nicht zerkaut werden.

Tramadol/Paracetamol Aristo® 75 mg/
 650 mg Filmtabletten können in gleiche Do-
 sen geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tramadol,
 Paracetamol oder einen der in Ab-
 schnitt 6.1 genannten sonstigen Be-
 standteile
- akute Vergiftung mit Alkohol, Schlafmit-
 teln, zentral wirkenden Analgetika, Opi-
 oiden oder Psychopharmaka
- Tramadol/Paracetamol Aristo® darf nicht
 angewendet werden bei Patienten,
 die Monoaminoxidase-Hemmer erhal-
 ten oder innerhalb der vergangenen
 2 Wochen erhalten haben (siehe Ab-
 schnitt 4.5)
- Schwerwiegende Leberfunktionsstörun-
 gen

- Therapeutisch nicht kontrollierte Epilep-
 sie (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung Warnhinweise

- Erwachsene und Jugendliche im Alter
 von 12 Jahren oder älter: Die Höchst-
 dosis von 4 Tabletten Tramadol/Paracet-
 amol Aristo® 75 mg/650 mg Filmtabletten
 darf nicht überschritten werden. Um eine
 versehentliche Überdosierung zu vermei-
 den, sollten die Patienten vom Arzt
 darauf hingewiesen werden, die emp-
 fohlene Dosis nicht zu überschreiten und
 ohne ärztlichen Rat auf die gleich-
 zeitige Einnahme jeglicher Arzneimittel zu
 verzichten, die Paracetamol (auch frei ver-
 käuflich) oder Tramadolhydrochlorid ent-
 halten.
- Tramadol/Paracetamol Aristo® wird bei
 schwerwiegender renaler Insuffizienz
 (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) nicht
 empfohlen.
- Tramadol/Paracetamol Aristo® darf bei
 Patienten mit schwerwiegender Leber-
 funktionsstörung nicht angewendet wer-
 den (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten
 mit nicht-zirrhotischer alkoholgeschädig-
 ter Leber ist die Gefahr einer Paracet-
 amol-Überdosierung erhöht. Bei mäßig
 schweren Störungen sollte eine Verlän-
 gerung des Dosierungsintervalls sorgfältig
 erwogen werden.
- Bei schwerwiegender respiratorischer
 Insuffizienz wird Tramadol/Paracetamol
 Aristo® nicht empfohlen.
- Tramadol eignet sich nicht zur Substitu-
 tionsbehandlung bei Patienten mit einer
 Opiatabhängigkeit. Obwohl Tramadol ein
 Opioid-Agonist ist, können damit die
 Morphin-Entzugssymptome nicht unter-
 drückt werden.
- Bei Patienten mit Krampfnäure oder
 unter Behandlung mit Arzneimitteln, die
 die Krampfschwelle herabsetzen, wurde
 während der Behandlung mit Tramadol
 über Krampfanfälle berichtet. Insbeson-
 dere mit selektiven Serotonin-Reuptake-
 Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva,
 Antipsychotika, zentral wirkenden Ana-
 lgetika oder Lokalanästhetika. Patienten,
 deren Epilepsie medikamentös kontrol-
 liert ist, oder Patienten, die zu Krampfan-
 fällen neigen, sollten nur in zwingenden
 Ausnahmefällen mit Tramadol/Paracet-
 amol Aristo® behandelt werden. Über
 Krampfanfälle bei Patienten, die Tramadol
 in empfohlener Dosierungshöhe eriel-
 ten, wurde berichtet. Das Risiko erhöht
 sich, wenn Tramadol in Dosen ange-
 wendet wird, die über der empfohlenen
 Höchstosis liegen.
- Eine gleichzeitige Behandlung mit Opi-
 oid-Agonisten-Antagonisten (Nalbuphin,
 Buprenorphin, Pentazocin) wird nicht
 empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Eine Behandlung von Kindern im Alter von
 unter 12 Jahren wird nicht empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwen- dung

Auch unter therapeutischen Dosierungen
 kann eine Toleranzentwicklung und eine
 physische und/oder psychische Abhän-

gigkeit auftreten. Die klinische Notwendigkeit einer analgetischen Behandlung soll regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Opioid-abhängigen Patienten und bei Patienten mit Missbrauch oder Abhängigkeit in der Vorgeschichte sollte eine Behandlung nur für kurze Zeit und unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tramadol/Paracetamol Aristo® ist bei Patienten mit folgenden Zuständen/Erkrankungen angezeigt: Opioid-Abhängigkeit, Schädeltrauma, Prädisposition zu Krampfanfällen, Gallenwegsstörungen, Schockzustand, bei verändertem Bewusstseinszustand unbekannter Ursache, Probleme mit Auswirkungen auf das Atemzentrum oder die Atemfunktion, erhöhter intrakranieller Druck.

Eine Überdosierung von Paracetamol kann bei manchen Patienten hepatotoxisch wirken.

Auch unter therapeutischen Dosierungen von Tramadol können Entzugssymptome, die denen eines Opiatentzugs ähneln, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Entzugssymptome können vermieden werden, wenn die Therapie am Behandlungsende, vor allem nach einer Langzeitbehandlung, ausgeschlossen wird.

Es können Symptome von Entzugsreaktionen ähnlich wie nach einem Opiatentzug auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert mit:

- **nicht-selektiven MAO-Hemmern**
Risiko des Auftretens eines Serotoninsyndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.
- **selektiven MAO-A-Hemmern**
Aufgrund der Erfahrung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern:
Risiko des Auftretens eines Serotoninsyndroms: 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.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen mit:

- **Alkohol**
Alkohol verstärkt die sedierenden Wirkungen von Opioid-Analgetika.
Die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit kann das Steuern eines Fahrzeugs

und das Bedienen von Maschinen gefährlich machen. Die Einnahme von alkoholischen Getränken und alkoholhaltigen Arzneimitteln soll vermieden werden.

- **Carbamazepin und anderen Enzyminduktoren**
Durch erniedrigte Plasmaspiegel von Tramadol entsteht ein Risiko verringerter Wirksamkeit und kürzerer Wirkungsdauer.
- **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 Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahydrocannabinol) erhöhen.
- Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol und serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva, Mirtazapin und Triptanen kann ein Serotoninsyndrom verursachen. Ein Serotoninsyndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:
 - spontaner Klonus
 - induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis
 - Tremor und Hyperreflexie
 - muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur >38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus
- Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome.
- Andere Opioid-Derivate (einschließlich Antitussiva und Substitutionstherapien), Benzodiazepine und Barbiturate: Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Fall einer Überdosierung tödlich verlaufen kann.
- Andere zentral dämpfende Arzneimittel, wie andere Opioid-Derivate (einschließlich Antitussiva und Substitutionstherapien), Barbiturate, Benzodiazepine, andere Anxiolytika, Hypnotika, sedierende Antidepressiva, sedierende Antihistaminika, Neuroleptika, zentral wirkende Antihypertonika, Thalidomid und Baclofen: Diese Wirkstoffe können die zentrale Dämpfung verstärken.
Die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit kann das Steuern eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen gefährlich machen.
- Aufgrund von Berichten über erhöhte INR (International Normalised Ratio) sollte,

wenn medizinisch angezeigt, bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol/Paracetamol Aristo® und Warfarin-artigen Verbindungen die Prothrombinzeit regelmäßig überprüft werden.

- Andere Wirkstoffe, bei denen es sich um bekannte CYP3A4-Inhibitoren handelt, z. B. Ketoconazol und Erythromycin, könnten die Biotransformation von Tramadol (N-Demethylierung) und wahrscheinlich auch die des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung einer solchen Wechselwirkung wurde nicht untersucht.
- Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen, wie Bupropion, Antidepressiva aus der Klasse der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika: Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol mit diesen Arzneimitteln kann das Risiko von Krampfanfällen steigern. Die Resorptionsgeschwindigkeit von Paracetamol kann durch Metoclopramid oder Domperidon erhöht und die Resorption durch Cholestyramin verringert 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da es sich bei Tramadol/Paracetamol Aristo® um eine fixe Kombination von Wirkstoffen, die Tramadol beinhaltet, handelt, sollte das Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

– Angaben zu Paracetamol:

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin. Paracetamol kann bei klinischer Notwendigkeit während der Schwangerschaft angewendet werden, allerdings sollte es hierbei in der niedrigsten wirksamen Dosis, für die kürzest mögliche Zeit und in der niedrigst möglichen Anwendungshäufigkeit angewendet werden.

– Angaben zu Tramadol:

Tramadol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da nicht genügend Daten vorliegen, um die Sicherheit von Tramadol bei Schwangeren zu beurteilen. Tramadol, vor oder während der Geburt gegeben, beeinflusst die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Bei Neugeborenen kann es Veränderungen der Atemfrequenz induzieren, die in der Regel klinisch nicht relevant sind. Eine langfristige Behandlung während der Schwangerschaft kann, aufgrund eines Gewöhnungseffektes, beim Neugeborenen nach der Geburt zu Entzugssymptomen führen.

Stillzeit

Da es sich bei Tramadol/Paracetamol Aristo® um eine fixe Kombination von Wirkstoffen, die Tramadol enthält, handelt, sollte das Arzneimittel während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

– Angaben zu Paracetamol:

Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in einer klinisch bedeutsamen Menge. Die verfügbaren Literaturdaten sprechen nicht dafür, das Stillen bei Müttern, die Arzneimittel anwenden, die als einzige Wirkkomponente nur Paracetamol enthalten, zu kontraindizieren.

– 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.

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 noch verstärkt werden kann. Wenn Patienten davon betroffen sind, dürfen sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Beschreibung der Nebenwirkungen beruht auf den folgenden Häufigkeitsdefinitionen:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die in den klinischen Studien mit der Paracetamol/Tramadol-Kombination am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Schwindel und Schläfrigkeit und wurden bei mehr als 10 % der Patienten beobachtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

– Nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen:

- Häufig: Verwirrtheit, Stimmungsveränderungen (Angst, Nervosität, Euphorie), Schlafstörungen
- Gelegentlich: Depression, Halluzinationen, Alpträume, Amnesie
- Selten: Arzneimittelabhängigkeit

Anwendungsbeobachtung

– Sehr selten: Missbrauch

Erkrankungen des Nervensystems:

- Sehr häufig: Schwindel, Schläfrigkeit
- Häufig: Kopfschmerzen, Zittern
- Gelegentlich: unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesie, Tinnitus
- Selten: Ataxie, Krampfanfälle, Synkope

Augenerkrankungen:

– Selten: Verschwommensehen

Herzkrankungen:

- Gelegentlich: Hypertonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

– Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- Sehr häufig: Übelkeit
- Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Flatulenz
- Gelegentlich: Dysphagie, Meläna

Leber- und Gallenerkrankungen:

– Gelegentlich: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

- Häufig: Schwitzen, Pruritus
- Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag, Urtikaria)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

– Gelegentlich: Albuminurie, Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhalt)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

– Gelegentlich: Schüttelfrost, Hitzewallungen, Thoraxschmerzen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden zwar in klinischen Studien nicht beobachtet, sind aber nicht auszuschließen, da bekannt ist, dass sie im Rahmen einer Behandlung mit Tramadol oder Paracetamol auftreten können:

Tramadol

- Orthostatische Hypotonie, Bradykardie, Kollaps
- In der Anwendungsbeobachtung von Tramadol zeigten sich in seltenen Fällen Veränderungen der Warfarinwirkung, einschließlich Verlängerung der Prothrombinzeit.
- Selten: allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie
- Selten: Appetitveränderungen, motorische Schwäche und Atemdepression
- Nach der Anwendung von Tramadol können psychische Nebenwirkungen auftreten, deren Intensität und Art individuell unterschiedlich ausfallen (je nach Persönlichkeit und Dauer der Medikation). Hierzu gehören Stimmungsveränderungen (üblicherweise gehobene Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (üblicherweise Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen).
- Es wurde über eine Verschlimmerung von Asthma berichtet, ein Kausalzusammenhang wurde jedoch nicht hergestellt.
- Es können folgende Symptome einer Entzugsreaktion auftreten, ähnlich wie bei einem Opiatentzug: Agitiertheit, Angst, Nervosität, Insomnie, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Weitere Symptome, die nach einem abrupten Absetzen von Tramadolhydro-

chlorid sehr selten beobachtet wurden: Panikattacken, starke Angst, Halluzinationen, Parästhesie, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome.

Paracetamol

- Nebenwirkungen von Paracetamol sind selten, es kann jedoch zu Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag kommen. Es wurde über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie und Agranulozytose berichtet, die jedoch nicht unbedingt in einem Kausalzusammenhang mit Paracetamol standen.
- Es wurde mehrfach darüber berichtet, dass Paracetamol bei gemeinsamer Anwendung mit Warfarin-ähnlichen Substanzen eine Hypoprothrombinämie herbeiführen könnte. In anderen Studien veränderte sich die Prothrombinzeit jedoch nicht.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen sind bei Kindern in ähnlichem Ausmaß wie bei Erwachsenen zu erwarten.

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

Tramadol/Paracetamol Aristo® ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen. Der Verlauf einer Überdosierung kann Anzeichen und Symptome einer Vergiftung von Tramadol, Paracetamol oder beiden Wirkstoffen umfassen.

Symptome einer Überdosierung von Tramadol

Grundsätzlich ist bei einer Tramadol-Intoxikation 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 Atemlähmung zu rechnen.

Symptome einer Überdosierung von Paracetamol

Eine Überdosierung ist besonders 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 der Einnahme in Erscheinung treten. Anomalien des Glucose-Stoffwechsels und metabolische Azidose können auftreten. Bei schwerer Intoxikation kann Leberschaden bis hin zu Enzephalopathie, Koma und Tod führen. Akutes Nierenversagen mit akuter tubulärer Nekrose kann sich selbst bei Abwesenheit schwerer Leberschäden entwickeln. Über kardiale Arrhythmien und Pancreatitis wurde berichtet.

Bei Erwachsenen, die 7,5–10 g Paracetamol oder mehr 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

- Unverzügliche Einweisung in eine Spezialabteilung.
- Aufrechterhaltung von Atem 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 und 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 Tramadol/Paracetamol Aristo® nicht geeignet.

Unverzügliches Handeln ist bei der Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung unabdingbar. Selbst wenn signifikante frühe Symptome fehlen, muss der Patient zur sofortigen ärztlichen Betreuung unverzüglich in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Jeder Erwachsene oder 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 N-Acetylcystein (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, muss 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tramadol, Kombinationen; ATC-Code: N02AX52

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 $\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{6}$ derjenigen von Morphin angegeben.

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

Tramadol/Paracetamol Aristo® ist als ein Analgetikum der Stufe II des WHO-Schmerz-Stufenschemas einzuordnen und sollte vom Arzt entsprechend verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tramadol wird in Form eines Razemats angewendet. Die [–]– und [+]-Formen von Tramadol und seines Metaboliten M1 sind im Blut nachweisbar. Obwohl Tramadol nach der Anwendung schnell resorbiert wird, erfolgt seine Resorption langsamer als die von Paracetamol (und seine Halbwertszeit ist länger).

Nach einmaliger oraler Gabe einer Tramadol/Paracetamol-Tablette (37,5 mg/325 mg) werden Spitzenkonzentrationen im Plasma von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(–)-Tramadol] nach 1,8 h bzw. von 4,2 Mikrogramm/ml (Paracetamol) nach 0,9 h erreicht. Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten $t_{1/2}$ betragen 5,1/4,7 h [(+)-Tramadol/(–)-Tramadol] und 2,5 h (Paracetamol).

In Pharmakokinetik-Studien an gesunden Probanden wurden nach einmaliger und wiederholter oraler Gabe von Tramadol/Paracetamol Aristo® keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter der beiden Wirkstoffe ge-

genüber einer Anwendung der jeweiligen einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

Resorption:

Das razemische Tramadol wird nach Einnahme schnell und praktisch vollständig resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit einer 100-mg-Einzeldosis liegt bei etwa 75 %. Nach wiederholter Gabe ist die Bioverfügbarkeit erhöht und erreicht annähernd 90 %.

Paracetamol wird nach oraler Gabe von Tramadol/Paracetamol Aristo® rasch und fast vollständig resorbiert, hauptsächlich im Dünndarm. Paracetamol-Spitzenkonzentrationen im Plasma werden innerhalb einer Stunde erreicht und verändern sich durch die gleichzeitige Einnahme von Tramadol nicht.

Die Einnahme von Tramadol/Paracetamol Aristo® zusammen mit Nahrung besitzt keine bedeutenden Auswirkungen auf die Spitzenkonzentration im Plasma oder das Ausmaß der Resorption von Tramadol oder Paracetamol. Tramadol/Paracetamol Aristo® kann daher unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung:

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d, \beta} = 203 \pm 40$ l). Es wird zu rund 20 % an Plasmaproteine gebunden.

Paracetamol scheint in die meisten Körpergewebe außer in das Fettgewebe umfangreich verteilt zu werden. Sein scheinbares Verteilungsvolumen liegt bei rund 0,9 l/kg. Ein relativ kleiner Anteil von Paracetamol (etwa 20 %) wird an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation:

Tramadol wird nach oraler Gabe in erheblichem Umfang biotransformiert. Ungefähr 30 % der Dosis werden als unveränderte Substanz und 60 % als Metaboliten über den Urin ausgeschieden.

Tramadol wird durch O-Demethylierung (katalysiert durch das Enzym CYP2D6) zu seinem Metaboliten M1 und durch N-Demethylierung (katalysiert durch CYP3A4) zu seinem Metaboliten M2 metabolisiert. M1 wird durch N-Demethylierung und durch Konjugation mit Glucuronsäure weiter verstoffwechselt. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von M1 beträgt 7 Stunden. Der Metabolit M1 besitzt analgetische Eigenschaften und ist wirksamer als die Muttersubstanz. Die Plasmakonzentration von M1 ist mehrfach niedriger als die von Tramadol und sein Beitrag zur klinischen Wirkung dürfte sich bei wiederholter Gabe nicht verändern.

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über 2 Hauptbiotransformationswege metabolisiert: Glucuronidierung und Sulphatierung. Der letztgenannte Abbauweg kann bei supratherapeutischer Dosierung schnell gesättigt sein. Ein kleiner Anteil (weniger als 4 %) wird über Cytochrom P 450 zu einem aktiven Zwischenprodukt (N-Acetylbenzochinonimin) metabolisiert, das unter normalen Anwendungsbedingungen schnell über reduziertes Glutathion entgiftet und als Konjugat mit Cystein und Mercaptursäure über den Urin ausgeschieden wird. Nach massiver Überdosierung ist die Menge dieses Metaboliten jedoch erhöht.

Elimination:

Tramadol und seine Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert.

Die Halbwertszeit von Paracetamol bei Erwachsenen liegt bei etwa 2 bis 3 Stunden. Sie fällt bei Kindern kürzer und bei Neugeborenen und zirrhotischen Patienten etwas länger aus. Paracetamol wird hauptsächlich über eine dosisabhängige Bildung von Glucuronsäure- und Sulfat-Konjugaten eliminiert. Weniger als 9 % von Paracetamol werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Bei Niereninsuffizienz fällt die Halbwertszeit beider Wirkstoffe länger aus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der fixen Kombination (Tramadol und Paracetamol) wurden keine präklinischen Studien zur Beurteilung der kanzerogenen oder mutagenen Wirkungen oder zur Beeinflussung der Fertilität durchgeführt.

Bei den Nachkommen von Ratten, die oral mit der Tramadol/Paracetamol-Kombination behandelt wurden, wurden keine auf das Arzneimittel zurückführbaren teratogenen Wirkungen beobachtet.

Die Tramadol/Paracetamol-Kombination hat sich bei Ratten in einer maternal-toxischen Dosis (50/434 mg/kg Tramadol/Paracetamol) als embryotoxisch und fetotoxisch erwiesen. Diese Dosis entspricht dem 8,3-Fachen der maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen.

Bei dieser Dosis wurde keine teratogene Wirkung beobachtet. Die Embryo- und Fetotoxizität geht mit einem geringeren Gewicht der Feten und einer größeren Anzahl überzähliger Rippen einher. Niedrigere Dosen, die eine geringere maternal-toxische Wirkung besaßen (10/87 und 25/217 mg/kg Tramadol/Paracetamol), hatten keine toxischen Wirkungen auf den Embryo oder den Fetus.

Die Ergebnisse von Standard-Mutagenitätstests zeigten kein potentiell Genotoxizitätsrisiko von Tramadol für den Menschen auf.

Die Ergebnisse von Studien zur Kanzerogenität deuten nicht auf ein potentiell Risiko von Tramadol für den Menschen hin.

In tierexperimentellen Studien mit Tramadol zeigten sich bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und neonatale Mortalität in Verbindung mit maternaler Toxizität. Fertilität, Reproduktionsleistung und Entwicklung der Nachkommen waren nicht beeinträchtigt. Tramadol ist plazentagängig. Nach oraler Gabe von Tramadol in Dosen bis 50 mg/kg bei männlichen bzw. bis 75 mg/kg bei weiblichen Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Umfangreiche Studien deuteten nicht auf ein relevantes Genotoxizitätsrisiko von Paracetamol unter therapeutischen (d. h. nicht-toxischen) Dosierungen hin.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen erbrachten für Paracetamol in nicht-hepatotoxischen Dosierungen keine Hinweise auf relevante tumorigene Wirkungen.

Tierexperimentelle Studien und umfangreiche Erfahrungen beim Menschen erbrach-

ten bisher keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.

Die Daten zur Beurteilung potentieller Wirkungen auf die Umwelt sind derzeit begrenzt (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Cellulosepulver
 Vorverkleisterte Stärke (Mais)
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
 Maisstärke
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 Hypromellose
 Titandioxid (E 171)
 Talkum
 Triethylcitrat

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

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Es sind Packungsgrößen mit 20, 30 und 50 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: +49 30 71094 4200
 Fax: +49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

93453.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04.09.2015

10. STAND DER INFORMATION

06/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin