

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramadol/Paracetamol Aristo 75 mg/
650 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tramadol/Paracetamol Aristo Filmtablette enthält 75 mg Tramadolhydrochlorid und 650 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Tramadol/Paracetamol Aristo sind weiße bis fast weiße Filmtabletten mit einer Bruchkerbe.

Tramadol/Paracetamol Aristo können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tramadol/Paracetamol Aristo ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung 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 Abschnitt 5.1).

Tramadol/Paracetamol Aristo wird angewendet bei Erwachsenen und bei Jugendlichen 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 Kombination von Tramadolhydrochlorid und Paracetamol erfordern.

Die Dosierung muss an die Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell muss die niedrigste zur Schmerzlinderung ausreichende Dosis gewählt werden.

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 werden, 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 wiederholte

oder länger dauernde Behandlung mit Tramadol/Paracetamol Aristo erforderlich ist, muss eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (wenn möglich mit dem Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Kinder

Wirksamkeit und Sicherheit bei der Einnahme von Tramadol/Paracetamol Aristo sind für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt worden. 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 notwendig, das Dosierungsintervall entsprechend dem Bedarf des Patienten verlängert werden. Infolge des Tramadol-Gehalts wird empfohlen, bei Patienten über 75 Jahren darauf zu achten, dass das Dosierungsintervall nicht unter 6 Stunden liegt.

Leber- und Niereninsuffizienz/Dialyse

Bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten muss eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf sorgfältig erwogen werden.

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

Tramadol/Paracetamol Aristo darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei moderater Leberfunktionsstörung muss eine Ausdehnung des Dosierungsintervalls sorgfältig erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Filmtabletten müssen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerkaut werden.

Tramadol/Paracetamol Aristo kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tramadol, Paracetamol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Vergiftung mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirkenden Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka
- Tramadol/Paracetamol Aristo darf nicht angewendet werden bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer erhalten oder innerhalb der vergangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwerwiegende Leberfunktionsstörungen

- Therapeutisch nicht kontrollierte Epilepsie (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Warnhinweise

- Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren oder älter: Die Höchstdosis von 4 Tabletten Tramadol/Paracetamol Aristo 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.
- Tramadol/Paracetamol Aristo wird bei schwerwiegender renaler Insuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) nicht empfohlen.
- Tramadol/Paracetamol Aristo darf bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit nicht-zirrotischer alkoholgeschädigter Leber ist die Gefahr einer Paracetamol-Überdosierung erhöht. Bei mäßig schweren Störungen sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls sorgfältig erwogen werden.
- Bei schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz wird Tramadol/Paracetamol Aristo nicht empfohlen.
- Tramadol eignet sich nicht zur Substitutionsbehandlung bei Patienten mit einer Opiatabhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opioid-Agonist ist, können damit die Morphin-Entzugssymptome nicht unterdrückt werden.
- Bei Patienten mit Krampfnäheigung oder unter Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, wurde während der Behandlung mit Tramadol über Krampfanfälle berichtet. 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 Tramadol/Paracetamol Aristo behandelt werden. Über Krampfanfälle bei Patienten, die Tramadol in empfohlener Dosierungshöhe erhalten, wurde berichtet. Das Risiko erhöht sich, wenn Tramadol in Dosen angewendet wird, die über der empfohlenen Höchstdosis liegen.
- Eine gleichzeitige Behandlung mit Opioid-Agonisten-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.

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung mit Beruhigungsmitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol/Paracetamol Aristo und Beruhigungsmitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken muss eine gleichzeitige Verschreibung von diesen Beruhigungsmitteln auf Patienten beschränkt werden, bei denen keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Wenn entschieden wird, Tramadol/Paracetamol Aristo gleichzeitig mit Beruhigungsmitteln zu verschreiben, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und der Behandlungszeitraum möglichst kurz zu halten.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, Patienten und Pflegepersonal über die möglichen Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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 Symptomen 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 2,0 %
Kaukasisch	3,6 % bis 6,5 %
Griechisch	6,0 %
Ungarisch	1,9 %
Nordeuropäisch	1,0 % bis 2,0 %

Kinder und Jugendliche

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

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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auch unter therapeutischen Dosierungen kann sich eine Toleranz sowie eine mentale und physische Abhängigkeit entwickeln, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung. 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). Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht

mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen. 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 Rück Erinnerung geführt hat. Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Anwendung von Tramadol während einer flachen Anästhesie vermieden werden.

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.

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 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 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 und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Beruhigungsmittel, wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Beruhigungsmitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, erhöht aufgrund der additiv verstärkten ZNS-Dämpfung das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die gleichzeitige Anwendung hat daher in begrenzter Dosierung und über einen begrenzten Zeitraum zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).
- 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 gleich-

zeitige 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:

Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit 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:

Ca. 0,1 % der an der Mutter verabreichten Tramadol-Dosis gehen in die Muttermilch über. Im Zeitraum unmittelbar nach der Geburt entspricht dies bei einer ma-

ternalen oralen Tagesdosis von bis zu 400 mg einer mittleren vom gestillten Säugling aufgenommenen Tramadol-Menge von 3 % der maternalen, an das Körpergewicht angepassten Dosierung. Tramadol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ sollte während der Behandlung mit Tramadol nicht gestillt werden. Nach einer einmaligen Gabe von Tramadol ist es im Allgemeinen nicht notwendig, das Stillen zu unterbrechen.

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 ($\geq 1/10$)

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)

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

Nicht bekannt: Serotoninsyndrom

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommensehen

Herzkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Nicht bekannt: Schluckauf

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

Paracetamol

- Nebenwirkungen von Paracetamol sind selten, es kann jedoch zu Überempfind-

lichkeitsreaktionen 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. Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

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 Leberversagen zu Enzephalopathie, Koma und Tod führen. Akutes Nierenversagen mit akuter tubulärer Nekrose kann sich selbst bei Abwesenheit schwerer Leberschäden entwickeln. Über kardiale Arrhythmien und Panikreatitis 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 ge-

wöhnlich 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.

Unverzögliches 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 angegebene 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: Opiode 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 antiussive 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 Herz-Kreislauf-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 gegenüber 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 Gewebeeaffinität ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ 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 zwei Hauptbiotransformationswege metabolisiert: Glucuronidierung und Sulphatierung. Der letztgenannte Abbaueweg 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 haupt-

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

Tramadol

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.

Paracetamol

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

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-hepato-

toxischen Dosierungen keine Hinweise auf relevante tumorigene Wirkungen.

Tierexperimentelle Studien und umfangreiche Erfahrungen beim Menschen erbrachten bisher keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.

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
Deutschland
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

06/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin