

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valoron N, Tropfen zum Einnehmen, Lösung  
50 mg Tilidinhydrochlorid und 4 mg Naloxonhydrochlorid in 20 Tropfen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

0,72 ml Lösung (ca. 20 Tropfen) 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).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 11,9 Vol.-% Alkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Valoron N ist eine farblose bis leicht gelbliche, klare 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 sechsmal täglich 20 bis 40 Tropfen Valoron N ein.

Die Tagesdosis von Valoron N 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 viermal 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. Ein Tropfen Valoron N enthält ca. 2,5 mg Tilidinhydrochlorid.

Berechnungsbeispiele für die jeweilige Einzeldosis

| Körpergewicht des Kindes in Kilogramm | Berechnung | Tilidinhydrochlorid in mg | Anzahl Tropfen Valoron N |
|---------------------------------------|------------|---------------------------|--------------------------|
| 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

Valoron N soll mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Zur Entnahme die Tropfflasche senkrecht nach unten halten.

Die Lösung darf nicht injiziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Behandlung akuter Schmerzzustände genügt oftmals eine einmalige Gabe. Gegebenenfalls kann Valoron N 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 Präparate 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

Valoron N darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Abhängigkeit von Opiaten (Heroin, Morphin) oder Opioiden wegen der Gefahr einer akuten Entzugssymptomatik.

Valoron N sollte nicht eingenommen werden bei anderen Abhängigkeitserkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) oder von Patienten mit Porphyrie.

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

Valoron N darf Kindern unter 2 Jahren nicht gegeben werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Opioiden erhöht dosisabhängig das Risiko einer Atemdepression einschließlich zentraler Schlafapnoe (*central sleep apnea* – CSA) und Hypoxämie während des Schlafs. Bei Patienten, die mit Atemdepression, einschließlich CSA, vorstellig werden, ist eine Dosisreduktion der Opiode unter Einsatz bewährter Ausschleif-Verfahren in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Valoron N und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, sowie auch Alkohol, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Valoron N zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valoron N mit Arzneimitteln, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen, ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von serotonergen Arzneimitteln kann zur Entwicklung eines potentiellen Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten. Im Rahmen eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des mentalen Zustandes (z. B. Unruhe, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, instabiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Steifigkeit) und/ oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) auftreten. Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte das Absetzen von Valoron N in Betracht gezogen werden.

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effektes erforderlich sein kann. Die chronische Anwendung kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden. Außerdem kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Valoron N eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) entwickeln. Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung. Vor der Verschreibung von Valoron N an Patienten, die bereits von einem Pharmakon abhängig sind oder es waren oder die zu Arzneimittelmisbrauch neigen, sollte deshalb die Indikationsstellung sorgfältig geprüft und die Verabreichung von Valoron N gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von Valoron N durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt!

Bei Opiatabhängigen, die als Ersatz für Opiate wie Morphin oder Heroin Valoron N in hoher Dosis missbräuchlich einnehmen, löst Valoron N akute Entzugserscheinungen (Ängstlichkeit, Agitiertheit, Zittern, Schwitzen) aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugserscheinungen.

Valoron N ist nicht zur Entzugsbehandlung geeignet!

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Opioiden wurden Fälle von Nebennierenrindeninsuffizienz berichtet. Die Manifestation einer Nebennierenrindeninsuffizienz kann mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel und niedrigem Blutdruck einhergehen. Da auch Fälle berichtet wurden, in denen die Gabe eines anderen Opioids zu

keinem erneuten Auftreten einer Nebennierenrindeninsuffizienz führte, kann der Wechsel zu einem anderen Opioid in Betracht gezogen werden. Basierend auf den verfügbaren Informationen besteht kein Hinweis darauf, dass bestimmte Opioide mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nebennierenrindeninsuffizienz assoziiert sind als andere.

Die chronische Einnahme von Opioiden kann die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse dahingehend beeinflussen, dass es zu Androgenmangel kommen kann, der sich als geringe Libido, Impotenz, erektile Dysfunktion, Amenorrhoe oder Unfruchtbarkeit manifestieren kann. Patienten, die Symptome eines Androgenmangels aufweisen, sollten Laboruntersuchungen unterzogen werden.

Die Lösung ist zur oralen Anwendung bestimmt. Sie ist nicht für eine Injektion geeignet! Nach einer derartigen Fehlanwendung können die darauf folgenden Entzugserscheinungen so stark sein, dass lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, z. B. Blutdruckkrisen, Kreislaufversagen.

Die Umstellung der Therapie auf Valoron N bei Patienten, die bereits Opioide in therapeutischer Dosierung erhalten, erfordert für die empfohlenen Dosierungen keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich des Naloxon-Anteils.

Valoron N enthält Ethanol (Alkohol) und Natrium  
Dieses Arzneimittel enthält 11,9 Vol.-% Alkohol.

Valoron N enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium in 20 Tropfen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (wie nicht benzodiazepinhaltige Sedativa/ Hypnotika, Anxiolytika, Tranquillizer, Muskelrelaxanzien, Allgemeinanästhetika, Antipsychotika, andere Opioide), so wie auch Alkohol, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Valoron N soll nicht mit anderen Opioiden kombiniert werden, da die resultierende Wirkung aufgrund von Wechselwirkungen nicht abgeschätzt werden kann.

Die gleichzeitige Gabe von Valoron N mit einem serotonergen Arzneimittel, wie z. B. einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), einem trizyklischen Antidepressivum (TZA), einem Triptan, einem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, einem Arzneimittel, das das Serotonin-Neurotransmittersystem beeinflusst (z. B. Mirtazapin, Trazodon, Tramadol), oder einem Monoaminoxidase-Inhibitor (MAOI), kann das Risiko eines Sero-

tonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen ist bekannt, dass Cytochrom P450 (CYP)3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin spielen (dieser wird dann sukzessiv in den inaktiven Metaboliten Bisnortilidin umgewandelt). In einer klinischen Studie mit 16 Personen führte die gleichzeitige Gabe von Voriconazol, das beide Enzyme ausgeprägt hemmt, zu einem Anstieg der Tilidin-Exposition um das 20-Fache sowie zu einem unerwarteten Anstieg der Nortilidin-Konzentration um etwa das 2,5-Fache mit einer entsprechenden Verstärkung des analgetischen Effekts und der Gefahr einer Atemdepression. Die Hemmung von CYP3A4 und/ oder CYP2C19 könnte die Wirksamkeit und das Verträglichkeitsprofil von Tilidin beeinflussen, da hierüber die Bildung und/ oder die Elimination des aktiven Metaboliten Nortilidin vermittelt wird.

In Einzelfällen wurde bei Patienten, die Valoron N erhielten und unter Dauerantikoagulation mit Phenprocoumon standen, ein Abfall des Quick-Werts beobachtet. Deshalb sollten die Kontrollen der Prothrombinzeit in der Anfangszeit und bei Beendigung der Behandlung mit Valoron N engmaschig erfolgen, um, wenn nötig, die Phenprocoumon-Dosis entsprechend anpassen zu können.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Valoron N sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abschätzung gegeben werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Tilidin/ Naloxon in die Muttermilch übergeht. Ist in der Stillzeit eine Behandlung unbedingt erforderlich, sollte abgestillt werden.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tilidin/ Naloxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Tilidin/ Naloxon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen der Behandlung überwiegt aufgrund des klinischen Zustands der Mutter die potenziellen Risiken für den Fetus.

##### Stillzeit

Es wurde nachgewiesen, dass Tilidin in die Muttermilch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tilidin/ Naloxon unterbrochen werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Tilidin/ Naloxon auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die männliche und weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Valoron N 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 Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten.

Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt.

Bei stabiler Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (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: zu Behandlungsbeginn Übelkeit und Erbrechen, die bei weiterer Behandlung nur noch häufig bis gelegentlich oder selten vorkommen

Häufig: Diarrhoe, Abdominalschmerz

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: vermehrtes Schwitzen

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Arzneimittelabhängigkeit, Arzneimittelentzugssyndrom

Diese Symptome können verstärkt unter körperlicher Belastung auftreten. Es ist dem Patienten deshalb zu empfehlen, sich nicht körperlich anzustrengen und sich bei Schwindelgefühl hinzulegen.

#### 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 Medi-

zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Zeichen einer Überdosierung von Valoron N 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.

### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Primäre Gifentfernung durch Magenspülung, Resorptionsverminderung durch Kohlegabe, Kreislaufstabilisierung durch Elektrolytinfusionen sowie Verbesserung der Atemfunktion durch Sauerstoffinhalationen 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 Opioiden und einem Opioidantagonisten, ATC-Code: N02AX01

Tilidin ist ein Prodrug mit schwacher Opioidwirkung. Die eigentliche Wirksubstanz ist Nortilidin.

Naloxon ist ein reiner Opioidantagonist 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 Entzugssyndrom hervorgerufen werden kann.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tilidin und Naloxon werden nach oraler Gabe rasch resorbiert. Beide Substanzen unterliegen einem ausgeprägten First-pass-Effekt. Tilidin wird überwiegend zu Nortilidin, der eigentlichen Wirksubstanz, und weiter zu Bisnortilidin metabolisiert. Naloxon wird zu dem sehr schwach pharmakologisch wirksamen Beta-Naloxol metabolisiert, beides wird glukuronidiert.

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen ist bekannt, dass CYP3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin

spielen (dieser wird dann sukzessiv in den inaktiven Metaboliten Bisnortilidin umgewandelt). Die Hemmung von CYP3A4 und/oder CYP2C19 kann die Wirksamkeit und das Verträglichkeitsprofil von Tilidin beeinflussen, da hierdurch die Bildung und/oder die Elimination des aktiven Metaboliten Nortilidin vermittelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die analgetische Wirkung tritt nach 10 bis 15 Minuten ein.

Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 25 bis 50 Minuten erreicht (gemessen nach 100 mg Tilidin plus 8 mg Naloxon oral), die Wirkdauer wird mit 4 bis 6 Stunden angegeben.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Nortilidin 3 bis 5 Stunden und für Naloxon und seine Metaboliten 3 bis 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.

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 unter Umständen nicht zu erreichen ist und dass eine unzureichende Inaktivierung von Naloxon durch Antagonisierung der Nortilidin-Wirkung zu einem weiteren Wirkungsverlust führen kann, der insgesamt eine sinnvolle Therapie solcher Patienten mit der Kombination in Frage stellt.

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

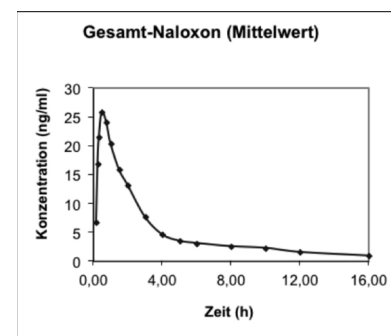
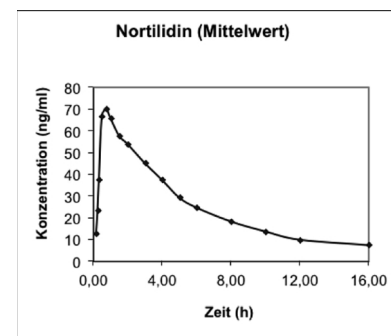
### Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1998 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 18 Probanden ergab Folgendes:

| Nortilidin                                                   | Tropfen zum Einnehmen, Lösung |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ [ng/ml])            | 90,6 ± 22                     |
| Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ [h]) | 0,81 ± 0,63                   |
| Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC [h × ng/ml]) | 463 ± 159                     |
| Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite              |                               |

| Naloxon                                                      | Tropfen zum Einnehmen, Lösung |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ [ng/ml])            | 32,5 ± 10,2                   |
| Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ [h]) | 0,60 ± 0,42                   |
| Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC [h × ng/ml]) | 95,28 ± 27,63                 |
| Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite              |                               |

Mittlere Plasmaspiegelverläufe in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Tilidin (-hydrochlorid oder -phosphat) und Tilidinphosphat plus Naloxonhydrochlorid wurde an Mäusen und Ratten geprüft. Dosen ≥ 100 mg/kg/Tag von Tilidin oder der Kombination führten zu erhöhtem Muskeltonus, tonisch-klonischen Krämpfen, Dyspnoe, Ataxie, Tremor, Agitiertheit und Tränenfluss. Es gab keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der akuten Toxizität. Bei Studien zur oralen Toxizität zeigten sowohl Tilidin alleine als auch die Kombination mit Naloxon eine geringfügig erhöhte akute Toxizität bei neugeborenen Ratten im Vergleich mit den erwachsenen Tieren.

#### Chronische Toxizität

Nagetiere und Hunde wurden 6 Monate lang mit einer Kombination von Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid behandelt. Bei Nagern traten in hohen Dosen (≥ 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, Erregung, Ataxie, Diarrhoe und Sedierung.

**Mutagenes und kanzerogenes Potenzial**  
Untersuchungen zur Mutagenität von Tilidinhydrochlorid im Ames-Test und in einer Zytogenetikstudie an Knochenmarkzellen von Ratten verliefen negativ. Weiterhin waren Naloxonhydrochlorid ebenso wie die Kombination von Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid unauffällig in den umfassenden Mutagenitätsprüfungen.

Untersuchungen zum kanzerogenen Potenzial liegen weder für die Einzelstoffe noch für die Kombination von Tilidin und Naloxon vor.

**Reproduktionstoxizität**  
Weder an der Ratte noch am Kaninchen fanden sich nach oraler Verabreichung des Kombinationsprodukts Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. Bis zu einer Dosis von 45 mg/kg/Tag wurden auch keine anderen embryotoxischen Wirkungen beobachtet. Nach einer Dosis von 135 mg/kg/Tag traten vermehrt Totgeburten und Jungtiersterblichkeit auf.

Bei Studien mit Tilidinhydrochlorid an Ratten ergab sich keine Beeinflussung der Fertilität.

Studien zur Reproduktionstoxizität mit Tilidin (Teratologie beim Kaninchen, Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte, Fertilitätsstudie bei der Ratte) gaben bei Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität oder Wirkungen auf die Fertilität.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.), Ethanol 96 %, Salzsäure 10 %, gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 12 Monate

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Braunglas mit Tropfer und weißem Schraubverschluss

Unter leichtem Druck nach unten kann der kindergesicherte Verschluss aufgeschraubt werden.

Packung mit 20 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Packung mit 50 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Packung mit 300 und 500 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (AP)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH  
Linkstr. 10  
10785 Berlin  
Tel.: 030 550055-51000  
Fax: 030 550054-10000

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

16.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
09.06.1978  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.11.2003

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt