

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZALDIAR® 37,5 mg/325 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 37,5 mg Tramadolhydrochlorid und 325 mg Paracetamol

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 1,878 mg Lactose Monohydrat (= 1,784 mg Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blassgelbe Filmtabletten, auf der einen Seite mit dem Logo des Herstellers und auf der anderen Seite mit 'T5' markiert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZALDIAR Filmtabletten sind angezeigt zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen.

Die Einnahme von ZALDIAR Filmtabletten soll auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe auch Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Einnahme von ZALDIAR Filmtabletten soll auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern.

Die Dosierung sollte individuell an die Stärke der Schmerzen und das Schmerzempfinden des einzelnen Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzstillung ausreichende Dosis gewählt werden. Tagesdosen von insgesamt 8 Filmtabletten pro Tag (entsprechend 300 mg Tramadol und 2600 mg Paracetamol) dürfen nicht überschritten werden. Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden darf nicht unterschritten werden.

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Eine Initialdosis von 2 Filmtabletten ZALDIAR wird empfohlen. Nach Bedarf können weitere Dosen eingenommen werden, wobei 8 Filmtabletten (entsprechend 300 mg Tramadol und 2600 mg Paracetamol) pro Tag nicht überschritten werden dürfen.

Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden sollte nicht unterschritten werden.

ZALDIAR sollte unter keinen Umständen länger als therapeutisch unbedingt notwendig eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Wenn aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung eine wiederholte oder länger dauernde Behandlung mit ZALDIAR erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (wenn möglich mit dem Einlegen von

Anwendungspausen), ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZALDIAR bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Eine Behandlung von Kindern unter 12 Jahren wird 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 das Dosierungsintervall, falls notwendig, entsprechend dem Bedarf des Patienten verlängert werden.

Niereninsuffizienz/Dialyse

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem Bedarf des Patienten sorgfältig in Betracht gezogen werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten sorgfältig in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). ZALDIAR sollte wegen des Paracetamolgehalts nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten müssen im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerbrochen oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirkenden Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka,
- ZALDIAR darf nicht angewendet werden bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer erhalten oder innerhalb der vergangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)
- schwere Leberfunktionsstörung,
- therapeutisch nicht kontrollierte Epilepsie (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

- Für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre darf die Maximaldosis von 8 Filmtabletten ZALDIAR 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.

- Bei schwerwiegender renalere Insuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) wird ZALDIAR nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung sollte ZALDIAR nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer 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 ZALDIAR 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.
- Über Krampfanfälle wurde bei Patienten mit entsprechender Prädisposition berichtet, sowie bei Patienten, die mit die Krampfschwelle senkenden Arzneimitteln behandelt wurden, 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 ZALDIAR behandelt werden. Über Krampfanfälle bei Patienten, die Tramadol in empfohlener Dosierungshöhe erhielten, wurde berichtet. Das Risiko erhöht sich, wenn Tramadol in Dosen angewendet wird, die über der empfohlenen Höchstdosis liegen.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Opioid-Agonist-Antagonisten (Nalbuphin, Buprenorphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auch unter therapeutischen Dosierungen kann eine Toleranzentwicklung und eine physische und/oder psychische Abhängigkeit auftreten. Die klinische Notwendigkeit einer analgetischen Behandlung sollte regelmäßig überprüft werden (siehe 4.2). Bei Opioid-abhängigen Patienten und bei Patienten, die bereits früher Arzneimittel missbraucht haben oder von Arzneimitteln abhängig gewesen sind, sollte eine Behandlung nur für kurze Zeit und unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von ZALDIAR ist bei Patienten mit folgenden Zuständen/Erkrankungen angezeigt: Schädeltrauma, Prädisposition zu Krampfanfällen, Gallenwegsstörungen, Schockzustand, bei verändertem Bewusstseinszustand unbekannter Ursache, bei zentraler oder peripherer Beeinträchtigung der Atemfunktion, bei erhöhtem intrakraniellen Druck.

Eine Überdosierung von Paracetamol kann bei manchen Patienten hepatotoxisch wirken.

Auch unter therapeutischen Dosierungen und bei kurzzeitiger Anwendung können Entzugssymptome, die denen eines Opiatentzugs ähneln, auftreten (siehe 4.8). Entzugssymptome können vermieden werden,

wenn die Therapie am Behandlungsende, v.a. nach einer Langzeitbehandlung, aus-
 geschlichen wird. Selten wurde über Fälle
 von Abhängigkeit und Missbrauch berichtet
 (siehe Abschnitt 4.8).

In einer Studie wurde darüber berichtet,
 dass Tramadol während einer Allgemein-
 anästhesie mit Enfluran und Distickstoff-
 oxid zu verstärkter intra-operativer Rücker-
 innerung geführt hat. Bis weitere Daten
 verfügbar sind, sollte die Anwendung von
 Tramadol während einer flachen Anästhe-
 sie vermieden werden.

ZALDIAR enthält Lactose. Patienten mit der
 seltenen hereditären Galactose-Intoleranz,
 Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-
 Malabsorption sollten dieses Arzneimittel
 nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
 Arzneimitteln und sonstige
 Wechselwirkungen**

Kontraindiziert ist die gleichzeitige
 Behandlung mit

- **Nicht selektiven MAO-Hemmern**
 Risiko des Auftretens eines Serotonin-
 Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Hy-
 perhidrose, Zittern, Verwirrheitszustän-
 de, sogar Koma.
- **Selektiven MAO-A-Hemmern**
 Aufgrund der Erfahrung mit nicht-selektiven
 MAO-Hemmern:
 Risiko des Auftretens eines Serotonin-
 Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Hyper-
 hidrose, Zittern, Verwirrheitszustände,
 sogar Koma.
- **Selektiven MAO-B-Hemmern**
 Zentrale Erregungssymptome, die an ein
 Serotonin-Syndrom erinnern: Diarrhoe,
 Tachykardie, Hyperhidrose, Zittern, Ver-
 wirrheitszustände, sogar Koma.

Eine Behandlung mit Tramadol sollte erst
 2 Wochen nach Absetzen einer Behand-
 lung mit MAO-Hemmern erfolgen.

Nicht empfohlen wird die gleichzeitige
 Anwendung von

- **Alkohol**
 Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung
 von Opioid-Analgetika.
 Das Reaktionsvermögen und die Fähig-
 keit zur aktiven Teilnahme am Straßen-
 verkehr und zum Bedienen von Maschi-
 nen kann dadurch beeinträchtigt werden.
 Der Konsum von alkoholischen Geträn-
 ken und die Einnahme von alkoholhalti-
 gen Arzneimitteln soll vermieden werden.
- **Carbamazepin und anderen Enzyminduk-
 toren:**
 Durch erniedrigte Plasmaspiegel von
 Tramadol entsteht ein Risiko verringerter
 Wirksamkeit und kürzerer Wirkungs-
 dauer.
- **Opioid-Agonisten/-Antagonisten (Bupre-
 norphin, Nalbuphin, Pentazocin)**
 Abschwächung der analgetischen Wir-
 kung aufgrund kompetitiver Rezeptor-
 blockade mit dem Risiko des Auftretens
 eines Entzugssyndroms.

Begleitmedikationen, die berücksichtigt
 werden müssen:

- Tramadol kann Krampfanfälle auslösen
 und das krampfauslösende Potenzial

von selektiven Serotonin-Wiederaufnah-
 mehemmern (SSRIs), Serotonin-Nor-
 adrenalin-Wiederaufnahmemhemmern
 (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva,
 Neuroleptika und anderen, die Krampf-
 schwelle herabsetzenden Arzneimitteln
 (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahy-
 drocannabinol) erhöhen.

- Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol
 und serotoninergen Arzneimitteln wie
 selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-
 hemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-
 Wiederaufnahmemhemmern (SNRIs), MAO-
 Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.3), trizy-
 klischen Antidepressiva und Mirtazapin
 kann ein Serotoninsyndrom verursachen.
 Ein Serotoninsyndrom ist wahrschein-
 lich, wenn eines der folgenden Symptome
 oder eine der folgenden Symptom-
 gruppen beobachtet werden kann:
 - o Spontaner Klonus
 - o Induzierbarer oder okulärer Klonus mit
 Agitation oder Diaphoresis
 - o Tremor und Hyperreflexie
 - o Muskuläre Hypertonie und Körpertem-
 peratur > 38 °C und induzierbarer
 oder okulärer Klonus

Absetzen der serotoninergen Arzneimittel
 führt in der Regel zu einer raschen Besse-
 rung. Gegenmaßnahmen richten sich nach
 der Art und Schwere der Symptome.

- **Andere Opioid-Derivate (einschließlich
 Antitussiva und Substitutionsbehandlun-
 gen), Benzodiazepine und Barbiturate:**
 Erhöhtes Risiko einer Atemdepression,
 die im Falle einer Überdosierung letal
 sein kann.
- **Andere zentral dämpfende Arzneimittel,
 z. B. andere Opioid-Derivate (einschließ-
 lich Antitussiva und Substitutionsbehand-
 lungen), Barbiturate, Benzodiazepine,
 andere Anxiolytika, Schlafmittel, sedativ
 wirkende Antidepressiva, sedativ wirken-
 de Antihistaminika, Neuroleptika, zentral
 wirkende Antihypertensiva, Thalidomid
 und Baclofen.**
 Diese Arzneimittel können die zentrale
 Dämpfung verstärken. Das Reaktions-
 vermögen und die Fähigkeit zur aktiven
 Teilnahme am Straßenverkehr und zum
 Bedienen von Maschinen können beeinträch-
 tigt werden.
- **Aufgrund von Berichten über erhöhte
 INR (International Normalised Ratio) sollte,
 wenn medizinisch angezeigt, bei gleich-
 zeitiger Anwendung von ZALDIAR und
 Warfarin-artigen Verbindungen die Pro-
 thrombinzeit regelmäßig überprüft werden.**
- **In einer begrenzten Anzahl von Studien
 wurde beobachtet, dass die prä- oder
 postoperative Anwendung des antiemeti-
 schen 5-HT₃ Antagonisten Ondanse-
 tron den Bedarf an Tramadol bei Patien-
 ten mit postoperativem Schmerz erhöht.**

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und
 Stillzeit**

Schwangerschaft

Da es sich bei ZALDIAR um eine fixe Kom-
 bination von Wirkstoffen mit Tramadol han-
 delt, sollte das Arzneimittel während der
 Schwangerschaft nicht angewendet werden.

• Angaben zu Paracetamol:
 Epidemiologische Studien zur Schwanger-
 schaft beim Menschen haben keine un-
 günstigen Wirkungen von Paracetamol in
 empfohlener Dosierung aufgezeigt.

• Angaben zu Tramadol:
 Tramadol sollte während der Schwanger-
 schaft nicht angewendet werden, da nicht
 genügend Daten vorliegen, um die Sicher-
 heit von Tramadol bei Schwangeren zu be-
 urteilen. Tramadol beeinträchtigt – vor oder
 während der Geburt gegeben – die Kon-
 traktionsfähigkeit des Uterus nicht. Beim
 Neugeborenen kann es zu – in der Regel
 klinisch nicht relevanten – Veränderungen
 der Atemfrequenz führen. Eine Langzeitbe-
 handlung während der Schwangerschaft
 kann aufgrund eines Gewöhnungseffektes
 nach der Geburt zu Entzugssymptomen
 beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Da es sich bei ZALDIAR um eine fixe Kom-
 bination von Wirkstoffen mit Tramadol han-
 delt, sollte das Arzneimittel nicht während
 der Stillzeit eingenommen werden.

• Angaben zu Paracetamol:
 Paracetamol wird in die Muttermilch aus-
 geschieden, jedoch nicht in klinisch be-
 deutbarer Menge. Verfügbare publizierte
 Daten sprechen nicht für eine Kontraindika-
 tion von Paracetamol bei stillenden Müt-
 tern, wenn das Arzneimittel Paracetamol
 als einzigen Wirkstoff enthält.

• 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 ora-
 len mütterlichen Tramadol-Dosis von bis zu
 400 mg im Mittel 3 % der mütterlichen ge-
 wichtsbezogenen Dosis auf. Aus diesem
 Grund sollte Tramadol in der Stillzeit nicht
 eingenommen oder alternativ das Stillen
 während einer Behandlung mit Tramadol un-
 terbrochen werden. Bei einmaliger Anwen-
 dung von Tramadol ist eine Unterbrechung
 des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

Fertilität

Die Produktüberwachung nach der Zulas-
 sung gibt keinen Hinweis auf einen Effekt
 von Tramadol auf die Fertilität.
 Tierstudien haben keinen Effekt von Trama-
 dol auf die Fertilität gezeigt. Es wurden
 keine Studien zur Fertilität mit der Kombi-
 nation von Paracetamol/Tramadol durch-
 geführt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-
 tüchtigkeit und die Fähigkeit zum
 Bedienen von Maschinen**

Tramadol kann Schwindel und Schläfrigkeit
 verursachen, was durch Alkohol oder an-
 dere zentral dämpfende Arzneimittel ver-
 stärkt werden kann. Betroffene Patienten
 sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teil-
 nehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen in klinischen
 Studien mit der Kombination Paracetamol/
 Tramadol wurden bei mehr als 10 % der
 Patienten Übelkeit, Schwindel und Schläf-
 rigkeit berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/100$
 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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie.

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen, Miosis, Mydriasis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.
 Häufig: Erbrechen, Obstipation, trockener Mund, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Blähungen.
 Gelegentlich: Dysphagie, Meläna.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb.

Untersuchungen:

Gelegentlich: Erhöhte Transaminasen.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Schläfrigkeit.
 Häufig: Kopfschmerzen, Zittern.
 Gelegentlich: Unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesien, Amnesie.
 Selten: Ataxie, Krampfanfälle, Synkope, Sprachstörung.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrheitszustand, Stimmungsveränderungen, Angstzustände, Nervosität, euphorische Stimmung, Schlafstörungen.
 Gelegentlich: Depression, Halluzinationen, Alpträume.
 Selten: Delirium, Arzneimittelabhängigkeit.

Produktüberwachung nach der Zulassung

Sehr selten: Missbrauch.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Albuminurie, Miktionsstörungen (Dysurie und Harnretention).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrosis, Pruritus.
 Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Hautausschläge, Urtikaria).

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie, Hitzewallung.

Folgende Nebenwirkungen von denen bekannt ist, dass sie unter Tramadol oder Paracetamol auftreten können, können nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden:

Tramadol

- Orthostatische Hypotonie, Bradykardie, Kollaps.
- Anwendungsbeobachtungen über Tramadol zeigten selten Veränderungen der Warfarin-Wirkung einschließlich Verlängerung der Prothrombinzeit.
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$): allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmen, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$): Appetitveränderungen, motorische Schwäche und Atemdepression.
- Nach Anwendung von Tramadol können psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist euphorische Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen).
- Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang wurde jedoch nicht hergestellt.
- Symptome eines Drogenentzugssyndroms, ähnlich der Symptome, die beim Opiatentzug, auftreten können: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Andere Symptome, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadol beobachtet wurden sind: Panikattacken, schwere Angststörungen, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome.

Paracetamol

- Nebenwirkungen von Paracetamol sind selten, jedoch können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag vorkommen. Es gibt Berichte über Fälle von Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie und Agranulozytose. Ein Kausalzusammenhang mit Paracetamol wurde aber nicht hergestellt.
- Verschiedene Berichte deuten darauf hin, dass Paracetamol Hypoprothrombinämie hervorrufen kann, wenn es zusammen mit Warfarin-artigen Substanzen angewendet

wird. In anderen Studien wurde keine Änderung der Prothrombinzeit gefunden.

- Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

ZALDIAR 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 Tramadol-Überdosierung

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol 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 Paracetamol-Überdosierung

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

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

- Sofortige Einweisung in eine Spezialabteilung.
- Aufrechterhaltung von Atmung 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 ZALDIAR nicht geeignet.

Unverzögliches Handeln ist bei der Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung unabdingbar. Selbst wenn signifikante frühe Symptome fehlen, sollte 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, sollte 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: Opiode in Kombination mit Nicht-Opioid-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 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 Herz-Kreislauf-System sind im Allgemeinen gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 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 gehören.

ZALDIAR 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 seinem Metaboliten M1 sind im Blut nachweisbar. Tramadol wird zwar nach der Applikation schnell resorbiert, seine Resorption ist jedoch langsamer (und seine Halbwertszeit ist länger) als die von Paracetamol.

Nach einmaliger Einnahme einer Filmtablette Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg) werden maximale Plasmakonzentrationen von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 4,2 μ g/ml (Paracetamol) nach 1,8 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] bzw. 0,9 h (Paracetamol) 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 nach einmaliger und wiederholter Einnahme von ZALDIAR wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Kinetik-Parameter der Wirkstoffe im Vergleich zur Anwendung der einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

Resorption

Das razemische Tramadol wird nach Einnahme schnell und praktisch vollständig resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit einer einmaligen 100 mg-Dosis beträgt ca. 75%. Nach wiederholter Gabe ist die Bioverfügbarkeit erhöht und beträgt ca. 90%.

Nach Einnahme von ZALDIAR wird Paracetamol schnell und fast vollständig resor-

biert. Die Resorption findet überwiegend im Dünndarm statt. Maximale Plasmakonzentrationen von Paracetamol werden nach einer Stunde erreicht und werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tramadol nicht beeinflusst.

Die Einnahme von ZALDIAR mit Nahrungsmitteln hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Peak-Konzentrationen im Plasma oder das Ausmaß der Resorption von Tramadol oder Paracetamol. ZALDIAR kann deshalb unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 20%.

Paracetamol scheint in die meisten Körpergewebe mit Ausnahme von Fettgewebe verteilt zu werden. Sein scheinbares Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,9 l/kg. Ein verhältnismäßig kleiner Anteil von Paracetamol (~ 20%) ist an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Tramadol wird nach Einnahme in erheblichem Umfang metabolisiert. Ca. 30% der Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin, 60% der Dosis als Metaboliten 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 Eliminationshalbwertszeit von M1 aus dem Plasma beträgt 7 Stunden. Der Metabolit M1 besitzt analgetische Eigenschaften und ist wirksamer als die Ausgangssubstanz. Die Plasmakonzentration von M1 ist mehrfach niedriger als die von Tramadol und sein Beitrag zur klinischen Wirkung verändert sich bei wiederholter Verabreichung kaum.

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über 2 Hauptbiotransformationswege metabolisiert: Konjugation mit aktivierter Glucuronsäure und aktiviertem Sulfat. Der letztgenannte Abbauweg kann bei Dosierung über dem therapeutischen Bereich sehr schnell gesättigt sein. Eine kleine Fraktion (weniger als 4%) wird über Cytochrom P 450 zu der aktiven Zwischenform (N-Acetylbenzochinonimin) metabolisiert, die unter normalen Anwendungsbedingungen schnell über reduziertes Gluthathion entgiftet und als Konjugat mit Cystein und Mercaptursäure über den Urin ausgeschieden wird. Nach erheblicher Überdosierung ist die Menge des toxischen Metaboliten jedoch erhöht.

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden.

Die Halbwertszeit von Paracetamol beträgt bei erwachsenen Patienten ca. 2 bis 3 Stunden. Sie ist bei Kindern kürzer und bei Neugeborenen und Patienten mit Leberzirrhose leicht verlängert. Paracetamol wird hauptsächlich über eine dosisabhängige Bildung von Glucuronsäure- und Sulfat-Konjugaten

ausgeschieden. Weniger als 9 % von Paracetamol wird in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden.

Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von beiden Substanzen verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der fixen Kombination aus Tramadol und Paracetamol wurden keine präklinischen Studien zur Beurteilung der kanzerogenen oder mutagenen Wirkungen oder der Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt.

Bei den Nachkommen von Ratten, die oral mit der Tramadol/Paracetamol-Kombination behandelt wurden, wurde keine auf das Arzneimittel zurückführbare teratogene Wirkung beobachtet.

Die Tramadol/Paracetamol-Kombination hat sich bei Ratten bei einer maternal-toxischen Dosis (50/434 mg/kg Tramadol/Paracetamol), d.h. bei der 8,3-fachen maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen, als embryotoxisch und fetotoxisch erwiesen. Bei dieser Dosis wurde keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die Embryo- und Fetaltoxizität führt zu einem geringeren Gewicht der Feten und einer größeren Anzahl an überzähligen Rippen. Geringere Dosierungen (10/87 und 25/217 mg/kg Tramadol/Paracetamol), die eine geringere maternal-toxische Wirkung besaßen, hatten keine toxischen Effekte auf den Embryo oder den Fetus.

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

Die Ergebnisse von Kanzerogenitätstests weisen nicht auf ein potenzielles Risiko von Tramadol für den Menschen hin.

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und Neonatalmortalität, verbunden mit maternaler Toxizität. Fertilität, Reproduktionsleistung und Entwicklung der Nachkommen waren nicht beeinträchtigt. Tramadol ist plazentagängig. Die männliche und weibliche Fertilität wurde nicht beeinträchtigt.

Umfangreiche Studien ergaben keinen Beleg für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol unter therapeutischer (d.h. nicht toxischer) Dosierung.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keinen Beleg für relevante tumorogene Wirkungen von Paracetamol bei nicht hepatotoxischen Dosen.

Tierstudien und umfangreiche Erfahrungen am Menschen ergaben bisher keinen Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Tablettenkern:
- Cellulosepulver
- Vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
- Maisstärke
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

- Filmüberzug:
- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 6000
- Eisen(III)-hydroxid-oxid*H₂O (E 172)
- Propylenglycol
- Talk.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre in Papier/PET/Aluminium-PVC Blisterpackungen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ZALDIAR Filmtabletten sind in Papier/PET/Aluminium-PVC Blisterpackungen verpackt.

Packungen mit 30 oder 50 Filmtabletten, Klinikpackung mit 20 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen

Postanschrift:
Grünenthal GmbH
52099 Aachen

Tel.: 0241-569-11 11
Fax: 0241-569-11 12
E-Mail: service@grunenthal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

55310.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. März 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

07.2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt