Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 37,5 mg Tramadolhydrochlorid entsprechend 32,94 mg Tramadol und 325 mg Paracetamol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Die Filmtabletten sind gelbbraun, oval, leicht bikonvex.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen.
Die Anwendung von Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten ist auf Patienten zu beschränken, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Die Anwendung von Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sollte auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern.
Die Dosierung ist individuell an die Stärke der Schmerzen und das Schmerzempfinden des Patienten anzupassen. Die niedrigste wirksame Dosis für Analgesie ist zu wählen.
Eine Initialdosis von 2 Tabletten Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten wird empfohlen. Nach Bedarf können weitere Dosen eingenommen werden, wobei 8 Tabletten (entsprechend 300 mg Tramadol und 2600 mg Paracetamol) pro Tag nicht überschritten werden dürfen.
Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden darf nicht unterschritten werden.
Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten dürfen unter keinen Umständen länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn aufgrund Art und Schwere der Erkrankung eine wiederholte oder länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol/Paracetamol Krka Filmtabletten erforderlich ist, hat eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (wenn möglich mit Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sind für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt worden. Eine Behandlung wird für Kinder unter 12 Jahren daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Die normalen Dosierungen können verwendet werden; es ist aber zu beachten, dass bei Patienten über 75 Jahren die Eliminationshalbwertszeit von Tramadol erhöht war. Daher ist, wenn notwendig, das Dosierungsintervall entsprechend den Anforderungen des Patienten zu verlängern.

Niereninsuffizienz/Dialyse

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten ist eine Verlängerung der Dosierungsintervalle sorgfältig entsprechend den Anforderungen des Patienten zu erwägen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten ist eine Verlängerung der Dosierungsintervalle sorgfältig entsprechend den Anforderungen des Patienten zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).
Wegen dem Wirkstoff Paracetamol in Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten dürfen diese nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tabletten müssen im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tablette darf 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.
Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten dürfen 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:

- Die Maximaldosis für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre von 8 Tabletten Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 Präparate zu verzichten, die Paracetamol (auch frei verkäuflich) oder Tramadolhydrochlorid enthalten.
- Bei schwerwiegender renaler Insuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) werden Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung sollten Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer Alkohol-geschädigter Leber ist die Gefahr einer Paracetamol-Überdosierung erhöht. Bei mäßig schweren Störungen sollte eine Verlängerung des Dosisintervalls sorgfältig erwogen werden.
- Bei schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz werden Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 Krampfschwelle-senkenden Arzneimitteln behandelt wurden, insbesondere mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyclischen 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 Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Es können sich Toleranzen, physische und/oder psychische Abhängigkeiten, auch bei therapeutischen Dosen entwickeln. Die klinische Notwendigkeit einer analgetischen Behandlung sollte regelmäßig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Opioid abhängigen Patienten und bei Patienten mit Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte, sollte die Behandlung nur über einen kurzen Zeitraum und unter ärztlicher Aufsicht stattfinden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 intrakranialen Druck.

Eine Überdosierung von Paracetamol kann bei manchen Patienten hepatotoxisch wirken.

Entzugserscheinungen, ähnlich denen, die während eines Opiatentzugs auftreten, können auch bei therapeutischen Dosen und bei kurzzeitiger Behandlung vorkommen (siehe Abschnitt 4.8).

Entzugserscheinungen können durch allmähliche Reduzierung der Dosis zum Zeitpunkt des Absetzens, besonders nach langen Behandlungszeiten, vermieden werden. Selten wurde über Fälle von Abhängigkeit und Missbrauch berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit:

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

Nicht empfohlen wird die gleichzeitige Anwendung von:

- Alkohol
  Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Opioid-Analgetika.Das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen kann dadurch beein-

trächtigt werden. Der Konsum von alkoholischen Getränken und die Einnahme von alkoholhaltigen Arzneimitteln soll vermieden werden.

- Carbamazepin und andere Enzym-induzierende Substanzen
  Durch erniedrigte Plasmaspiegel von Tramadol entsteht ein Risiko verringerter Wirksamkeit und kürzerer Wirkungsdauer.
- Opioid-Agonisten/-Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin)
  Abschwächung der analgetischen Wirkung aufgrund kompetitiver Rezeptorblockade mit dem Risiko des Auftretens eines Entzugssyndroms.

Begleitmedikationen, die berücksichtigt werden müssen:

- Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das Potenzial für Krampanfälle durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika und anderen Anfallsschwelle senkende Arzneimittel (wie Bupropion, Mirtazapin Tetrahydrocannabinol) erhöhen.
- Die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.3), trizyklische Antidepressiva und Mirtazapin kann zu Serotonin Toxizität führen. Das Serotonin-Syndrom ist wahrscheinlich, wenn, wenn Sie eines vom Folgendem beobachten:
  - Unwillkürliche Muskelkontraktionen
  - Induzierbare oder Augenkontaktionen mit Unruhe oder Schwitzen
  - Tremor und Hyperreflexie,
  - Hypertonie und Körpertemperatur > 38 ° C und induzierbare oder Augenkontaktionen.
- Rückzug der serotonergen Drogen bringt immer eine rasche Besserung. Die Behandlung hängt von der Art und der Schwere der Symptome.
- ***Andere Opioide*** (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), Benzodiazepine und Barbiturate: Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.
- ***Andere zentral dämpfende Arzneimittel*****,** z. B. andere Opioide (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), Barbiturate, Benzodiazepine, andere Anxiolytika, Schlafmittel, sedativ wirkende Antidepressiva, sedativ wirkende Antihistaminika, Neuroleptika, zentral wirkende Antihypertensiva, Thalidomid und Baclofen. Diese Arzneimittel können die zentrale Dämpfung verstärken. Das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen können beeinträchtigt werden.
- Aufgrund von Berichten über erhöhte INR (International Normalised Ratio) sollte, wenn medizinisch angezeigt, bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten und ***Cumarin-Derivaten*** (z.B. Warfarin) die Prothrombinzeit regelmäßig überprüft werden.
- ***Andere CYP 3A4-hemmende Substanzen*** wie z.B. Ketoconazol und Erythromycin können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als wahrscheinlich auch den des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht untersucht worden.
- In einer begrenzten Anzahl von Studien wurde beobachtet, dass die prä- oder postoperative Anwendung des antiemetischen 5-HT 3 Antagonisten ***Ondansetron*** den Tramadolbedarf bei Patienten mit postoperativem Schmerz erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da es sich bei Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten um eine fixe Kombination von Wirkstoffen mit Tramadol handelt, darf das Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Angaben zu Paracetamol

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien haben keine ungünstigen Wirkungen von Paracetamol in empfohlener Dosierung bei Schwangeren aufgezeigt.

Angaben zu Tramadol

Tramadol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da nicht genügend Daten vorliegen, um die Sicherheit von Tramadol bei Schwangeren zu beurteilen. Tramadol beeinflusst – vor oder während der Geburt gegeben – die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Beim Neugeborenen kann es zu - in der Regel klinisch nicht relevanten - Veränderungen der Atemfrequenz führen. Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann aufgrund eines Gewöhnungseffektes nach der Geburt zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Da es sich bei Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten um eine fixe Kombination von Wirkstoffen mit Tramadol handelt, darf das Arzneimittel nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Angaben zu Paracetamol

Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in klinisch bedeutsamer Menge. Verfügbare Literaturdaten sprechen nicht für eine Kontraindikation von Paracetamol bei stillenden Müttern, wenn das Arzneimittel Paracetamol als einzigen Wirkstoff enthält.

Angaben zu Tramadol
Tramadol und seine Metaboliten kommen in kleinen Mengen in der Muttermilch Tramadol- behandelter Mütter vor. Dadurch könnte ein Säugling etwa 0,1% der mütterlichen Dosis zu sich nehmen. Tramadol sollte nicht während der Stillzeit eingenommen werden.
Fertilität
Untersuchungen nach Markteinführung legen keine Auswirkung von Tramadol auf die Fertilität nahe. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkung von Tramadol auf die Fertilität. Es wurden keine Studien zur Fertilität in der Kombination von Tramadol und Paracetamol durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Tramadol kann Schwindel und Schläfrigkeit verursachen, was durch Alkohol oder zentral dämpfende Arzneimittel verstärkt werden kann. Betroffene Patienten sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen 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 Schläfrigkeit berichtet.
Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100):
Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)::
Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100): Schüttelfrost, Hitzewallungen, Schmerzen im Brustkorb.
Nicht bekannt:

	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Stimmungsänderungen (Angstzustände, Nervosität, Euphorie), Schlafstörungen	Depression, Halluzinationen, Albträume, Amnesie.	Arzneimittelabhängigkeit.	Arzneimittelmissbrauch*	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit.	Kopfschmerzen, Zittern	unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesien	Ataxie, Krampfanfälle, Synkope.		
Augenerkrankungen				Verschwommene Sicht. Tinnitus		
Herzerkrankungen				Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie.		
Gefäßerkrankungen:				Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:				Dyspnoe.		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Übelkeit.	Erbrechen, Obstipation, trockener Mund, Diarrhoe, Unterleibsschmerzen, Dyspepsie, Blähungen.	Dysphagie, Blutstuhl.			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-		Schwitzen, Pruritus.	Hautreaktionen (z.B. Hautausschlä-			

gewebes:			ge, Urtikaria).			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:			Albuminurie, Miktionsstörungen (Dysurie und Harnretention).			
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort						
Untersuchungen			erhöhte Leber-Transaminasen.			

* nach der Markteinführung berichtet.

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: Allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z.B. Dyspnoe, Bronchospasmen, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.
- Selten: 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 traten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene 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 einer Entzugsreaktion, ähnlich der bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Andere Symptome, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadolhydrochlorid beobachtet wurden sind: Panikattacken, schwere Angststörungen, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome.

Paracetamol

- 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 zusammen mit Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) angewendet, Hypoprothrombinämie hervorrufen kann. In anderen Studien wurde keine Änderung der Prothrombinzeit gefunden.
- Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Hautreaktionen wurden 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen. Der Verlauf einer Überdosierung kann Zeichen 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- Kreislaufkollaps, 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 Unterleibschmerzen. Leberschädigungen können 12 bis 48 Stunden nach 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 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.
- Leberfunktionstests sollten zu Beginn (der Überdosierung) 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 provoziertes 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 Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten nicht geeignet.
Unverzügliches 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-Normogramms) 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: Tramadol, Kombinationsarzneimittel
ATC Code: N02AX52
Analgetika
Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Tramadol ist ein nicht-selektiver reiner Agonist an μ-, δ- und κ-Opioid-Rezeptoren mit einer größeren Affinität zu μ-Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie die Verstärkung der Serotonin-Freisetzung. Tramadol besitzt eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin besitzt Tramadol über einen weiten Bereich analgetischer Dosen keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind im Allgemeinen gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 1/6 derjenigen von Morphin angegeben.
Wirkmechanismus
Der genaue Wirkmechanismus der analgetischen Eigenschaften von Paracetamol ist nicht bekannt; hierzu können sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen gehören.
Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 als die von Paracetamol (und seine Halbwertszeit ist länger).

Nach einmaliger oraler Anwendung einer Tablette Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg) werden maximale Plasmakonzentrationen von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 4,2 µg/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 oraler Anwendung von Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Kinetik-Parameter der Wirkstoffe im Vergleich zur Anwendung der einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

Resorption

Das razemische Tramadol wird nach oraler Anwendung 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 oraler Gabe von Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten wird Paracetamol schnell und fast vollständig resorbiert. 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 orale Anwendung von Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten mit Nahrungsmitteln hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Peak-Konzentrationen im Plasma oder das Ausmaß der Resorption von Tramadol oder Paracetamol; Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg Filmtabletten können deshalb unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität (V d, β = 203 ± 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 oraler Gabe in erheblichem Umfang metabolisiert. Ca. 30% der Dosis wird 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 Kanzerogenität, Mutagenität oder zur Beeinflussung der Fertilität durchgeführt.

An Ratten wurden nach oraler Gabe der Kombination Tramadol/Paracetamol keine wirkstoffbezogenen teratogenen Effekte beobachtet.

Für die Kombination Tramadol/Paracetamol wurden an Ratten bei maternal-toxischen Dosierungen, (50/434 mg/kg Tramadol/Paracetamol) d.h. bei der 8,3-fachen maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen, Embryotoxizität und Fetotoxizität nachgewiesen. Teratogene Wirkungen wurden bei dieser Dosis nicht

beobachtet. Die Embryo- und Fetaltoxizität zeigte sich in einem geringeren Gewicht der Feten und einer größeren Anzahl an überzähligen Rippen. Geringere Dosierungen (10/87 und 25/217 mg/kg Tramadol/Paracetamol) mit geringerer maternal-toxischer Wirkung hatten keine toxischen Effekte auf Embryo und Fetus.
In klassischen Mutagenitätstests zeigte sich kein für den Menschen potenziell toxisches Risiko von Tramadol. Die Ergebnisse von Kanzerogenitätstests weisen nicht auf ein potentielles Risiko von Tramadol für den Menschen hin.
Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen, maternal-toxischen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und Neonatalmortalität. Fertilität, Reproduktionsleistung und Entwicklung der Nachkommen waren nicht betroffen. Tramadol überwindet die Plazentaschranke. Nach oraler Gabe von Tramadol in Dosen bis 50 mg/kg an männliche und bis 75 mg/kg an weibliche Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.
Umfangreiche Untersuchungen 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 ein bedeutsames tumorerzeugendes Potenzial von Paracetamol bei nicht hepatotoxischen Dosen.
Tierstudien und umfangreiche Erfahrungen am Menschen ergaben keinen Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
vorverkleisterte Maisstärke
Natrium-Stärke Glycolat (Typ A)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Magnesiumstearat
Filmüberzug:
Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid rot (E172)

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

Blister (PVC/PVDC weiße Folie, Aluminium Folie): 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 Filmtabletten (Blister mit 10 Tabletten), in einer Faltschachtel.
Kindersichere Blisterpackung (PVC / PVDC weiße Folie, Papier/Aluminiumfolie): 2 Filmtabletten (Blister mit 2 Tabletten) oder 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Filmtabletten (Blister mit 10 Tabletten), in einer Faltschachtel.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. Zulassungsnummer

136151

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Mai 2015

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Suchtgift, Abgabe auf Rezept, wiederholte Abgabe verboten, apothekenpflichtig.