

Tilidin comp.-CT Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten

Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten

Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten

Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten

Wirkstoffe: Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 51,455 mg Tilidinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 50 mg Tilidinhydrochlorid und 4,4 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4 mg Naloxonhydrochlorid.

Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 102,91 mg Tilidinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 100 mg Tilidinhydrochlorid und 8,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 8 mg Naloxonhydrochlorid.

Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 154,365 mg Tilidinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 150 mg Tilidinhydrochlorid und 13,2 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 12 mg Naloxonhydrochlorid.

Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 205,82 mg Tilidinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 200 mg Tilidinhydrochlorid und 17,6 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 16 mg Naloxonhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten

Runde, bikonvexe, weiße Retardtabletten mit einseitiger Prägung „50“.

Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten

Runde, bikonvexe, weiße Retardtabletten.

Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten

Ovale, bikonvexe, weiße Retardtabletten.

Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten

Längliche, bikonvexe, weiße Retardtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung starker und sehr starker Schmerzen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Tilidin comp.-CT Retardtabletten eignen sich besonders zur Behandlung chronischer Schmerzen. Die erforderliche Dosis wird vom Arzt für jeden Patienten individuell ermittelt.

Die Tagesdosis von *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* kann, je nach Schmerzstärke und individuellem Ansprechen auf die Behandlung zwischen 100 mg und maximal 600 mg (bezogen auf Tilidinhydrochlorid) liegen.

Die übliche Anfangsdosierung von *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2-mal täglich 100 mg. Dabei sollte ein Zeitintervall von 12 Stunden eingehalten werden.

Bei Opioid-naiven Patienten ist ggf. die Anfangsdosis von *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* auf 2-mal täglich 50 mg zu reduzieren.

Ist die Schmerzbehandlung mit 2-mal täglich 100 mg *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* nicht ausreichend, sollte die Erhöhung der Dosis stufenweise bis zu einer individuellen patientenspezifischen Erhaltungsdosis erfolgen, die eine adäquate Schmerzkontrolle bei tolerierbaren Nebenwirkungen erzielt.

Die zur Verfügung stehenden Wirkstärken (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg bezogen auf Tilidinhydrochlorid) können, falls erforderlich, miteinander kombiniert werden.

Hinweis:

Die hier empfohlenen Dosierungen sind Richtwerte. Im Einzelfall kann zur Behandlung sehr starker Schmerzen eine Überschreitung der Maximaldosis und die Verkürzung des Einnahmeintervalls notwendig werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionseinschränkung erfordert keine Dosisänderung.

Dosierung bei älteren Patienten

Eine Dosismodifikation ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten werden unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Retardtabletten dürfen nicht geteilt werden, da sonst die Retardierung nicht mehr gewährleistet ist.

Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. In der Erhaltungstherapie soll ein festes Zeitschema (z. B. morgens 8.00 Uhr und abends 20.00 Uhr) eingehalten werden.

Erfahrungen in der Langzeittherapie sind in einigen Fällen für einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren dokumentiert.

Wenn die Indikation für eine Therapie mit *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* 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

Tilidin comp.-CT Retardtabletten darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Tilidin, Naloxon oder einen der sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeit von Opiaten (Heroin, Morphin) oder Opioiden wegen der Gefahr einer akuten Entzugssymptomatik
- Porphyrie

Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten

Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten

Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten

Keine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren, da bisher keine Erfahrungen vorliegen.

Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten

Keine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da bisher keine Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tilidin comp.-CT Retardtabletten sollte nicht eingenommen werden bei anderen Abhängigkeitserkrankungen.

Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung. Vor der Verordnung von *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* an Patienten, die bereits von einem Arzneimittel abhängig sind oder es waren oder die zu Arzneimittelmisbrauch neigen, sollte deshalb die Indikationsstellung sorgfältig geprüft und die Verabreichung von *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt!

Bei Opiatabhängigen, die als Ersatz für Opiate wie Morphin, Heroin usw. den Wirkstoff Tilidin in hoher Dosis missbräuchlich einnehmen, löst *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* akute Entzugserscheinungen (Ängstlichkeit, Agitiertheit, Zittern, Schwitzen) aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugserscheinungen.

***Tilidin comp.-CT Retardtabletten* ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet!**

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

Die Umstellung der Therapie auf *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* bei Patienten, die bereits Opiode in therapeutischer Dosierung erhalten, erfordert für die empfohlenen Dosierungen keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich des Naloxon-Anteils.

Tilidin comp.-CT Retardtabletten

4.5 Wechselwirkungen mit anderen

Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Tilidin/Naloxon und Alkohol oder Beruhigungsmitteln kommt es zu einer gegenseitigen Verstärkung und Verlängerung der Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

Tilidin comp.-CT Retardtabletten soll nicht mit anderen Opioiden kombiniert werden, da die resultierende Wirkung aufgrund von Wechselwirkungen nicht abgeschätzt werden kann.

Bei Gabe weiterer ZNS-depressiver Arzneimittel ist in Einzelfällen eine Apnoe nicht auszuschließen.

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen weiß man, dass Cytochrom P450 CYP3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin spielen (dieser wird dann nach und nach 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 Tilidin/Naloxon erhielten und unter Dauerbehandlung mit Phenprocoumon standen, ein Abfall des Quick-Wertes beobachtet. Deshalb sollten die Kontrollen der Prothrombinzeit in der Anfangszeit und bei Beendigung der Behandlung mit *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* engmaschig erfolgen, um, wenn nötig, die Dosierung von Phenprocoumon entsprechend anpassen zu können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tilidin comp.-CT Retardtabletten sollte während der Schwangerschaft nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abschätzung gegeben werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* in die Muttermilch übergeht. Ist in der Stillzeit eine Behandlung unbedingt erforderlich, sollte abgestellt werden.

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

Tilidin comp.-CT Retardtabletten 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, Präparate-

wechsel sowie im Zusammenhang 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

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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: Übelkeit und Erbrechen zu Behandlungsbeginn; bei weiterer Behandlung nur noch häufig bis gelegentlich oder selten

Häufig: Diarrhö, Abdominalschmerz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: vermehrtes Schwitzen

Um Erscheinungen dieser Art entgegenzuwirken, wird empfohlen, dass sich der Patient – wie es bei starken Schmerzen üblich ist – keiner körperlichen Belastung unterzieht und sich bei Auftreten von Schwindelgefühlen hinlegt.

Eine Beeinträchtigung des blutbildenden Systems sowie der Nieren- oder Leberfunktion durch Tilidin/Naloxon wurde bisher nicht beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Zeichen einer Überdosierung von Tilidin/Naloxon 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.

Therapie von Intoxikationen

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Resorptionsverminderung durch Kohlegebe, Kreislaufstabilisierung durch Elektrolytinfusionen sowie Verbesserung der Atemfunktion durch Sauerstoff-Inhalationen 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 Opiode und einem Opioid-Antagonisten

ATC-Code:

Tilidin N02AX01, Naloxon V03AB15

Tilidin ist ein Prodrug mit schwacher Opioidwirkung. Die eigentliche Wirksubstanz ist Nortilidin. Naloxon ist ein reiner Opioid-Antagonist 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 Abstinenzsyndrom 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 Bis-Nortilidin metabolisiert. Naloxon wird zu dem sehr schwach pharmakologisch wirksamen β -Naloxol metabolisiert, beides wird glukuronidiert.

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen weiß man, dass CYP3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin spielen (dieser wird dann nach und nach in den inaktiven Metaboliten Bis-Nortilidin 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).

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. Die apparente Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$ app.) des retardierten Präparats beträgt

Tilidin comp.-CT Retardtabletten

für Nortilidin und für die Naloxonmetaboliten ca. 5,5 Stunden. Untersuchungen an Neugeborenen, deren Mütter i.v.-Gaben von Naloxon erhalten hatten, lassen auf einen Plazentatransfer von Naloxon schließen.

Leberinsuffizienz

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 u. U. 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 dieser Patienten mit Tilidin/Naloxon in Frage stellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Tilidin und Tilidin plus Naloxon 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 Tilidin und Naloxon behandelt. Bei Nagern traten in hohen Dosierungen (≥ 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, Erbrechen, Ataxie, Diarrhoe und Sedierung.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Untersuchungen zur Mutagenität von Tilidin im Ames-Test und in einer Zytogenetikstudie an Knochenmarkzellen von Ratten verliefen negativ. Weiterhin waren Naloxon ebenso wie die Kombination von Tilidin und Naloxon unauffällig in den umfassenden Mutagenitätsprüfungen. Untersuchungen zum tumorerzeugenden 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 te-

ratogenes 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 Tilidin an Ratten ergab sich keine Beeinflussung der Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E 171), Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten
18 Monate

Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten
Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten

Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten
Nicht über 25 °C lagern.

Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten
Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten

Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen, Al/Al-Blister

Packungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten
58731.00.00

Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten
58731.01.00

Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten
58731.02.00

Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten
58731.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Oktober 2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:
16. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Angaben

Tilidin comp.-CT Retardtabletten dient der Behandlung von starken und sehr starken, lang anhaltenden und chronischen Schmerzen. Ein wesentlicher Vorteil von *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* liegt in einer über 12 Stunden dauernden schmerzstillenden Wirkung, die eine kontinuierliche Schmerzfähigkeit bei einer zweimal täglichen Einnahme möglich macht.

Tilidin-HCL in mg	<i>Tilidin comp.-CT Lösung</i>	<i>Tilidin comp.-CT Retardtabletten</i>
100	2-mal 20 Tropfen bzw. 2-mal 4 Hübe* 4-mal 10 Tropfen bzw. 4-mal 2 Hübe*	2-mal 1 Retardtablette <i>Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten</i>
200	4-mal 20 Tropfen bzw. 4-mal 4 Hübe*	2-mal 1 Retardtablette <i>Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten</i>
300	6-mal 20 Tropfen bzw. 6-mal 4 Hübe* 3-mal 40 Tropfen bzw. 3-mal 8 Hübe*	2-mal 1 Retardtablette <i>Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten</i>
400	4-mal 40 Tropfen bzw. 4-mal 8 Hübe*	2-mal 1 Retardtablette <i>Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten</i>
600	6-mal 40 Tropfen bzw. 6-mal 8 Hübe*	2-mal 2 Retardtabletten <i>Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten</i>

* 1 Hub der Flasche mit Dosierpumpe (Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung) entsprechend 5 Tropfen bzw. 12,5 mg Tilidinhydrochlorid.

Tilidin comp.-CT Retardtabletten

Tilidin comp.-CT Retardtabletten verursacht in den empfohlenen Dosierungen (bis 600 mg/Tag) keine klinisch relevante Atemdepression, Obstipation oder Hemmung der Diurese.

Es stehen 4 verschiedene Wirkstärken (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg bezogen auf Tilidinhydrochlorid) zur Verfügung, die auch miteinander kombiniert werden können.

Bei Beginn der Behandlung wird die geeignete Dosierung und Einnahmehäufigkeit individuell festgestellt. In dieser Phase (Titrationsphase) ist zur Behandlung eventueller Schmerzspitzen eine Zusatzmedikation mit der schnell wirksamen *Tilidin comp.-CT Lösung* empfehlenswert.

Von *Tilidin comp.-CT Lösung* kann für die Dauertherapie auf *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* gewechselt werden.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Tilidin comp.-CT Retardtabletten wirkt in der Regel bis zu 12 Stunden. Die Wirkdauer kann jedoch aufgrund individueller Faktoren variieren. In jedem Fall ist wichtig, dass *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* nach einem festen Zeitschema, also immer zur gleichen Stunde morgens und abends, eingenommen wird.

Das in *Tilidin comp.-CT Retardtabletten* enthaltene Naloxon ist bei bestimmungsgemäßem therapeutischem Gebrauch ohne Einfluss auf die Wirkung des Arzneimittels.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von *Tilidin comp.-CT Retardtabletten*

● *Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten*

Für *Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg* wurde im Jahr 2004 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von *Nortilidin* nach Mehrfachgabe von 2 Retardtabletten *Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg* alle 12 h bzw. Referenzpräparat:

	<i>Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} (0–24 h) [ng/ml]	115,17 ± 31,94	104,68 ± 30,14
AUC_{ss} (0–24 h) [h × ng/ml]	1732,85 ± 445,21	1708,35 ± 481,74

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 AUC_{ss} (0–24 h) Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady state

MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von *Naloxon* nach Mehrfachgabe von 2 Retardtabletten *Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg* alle 12 h bzw. Referenzpräparat:

	<i>Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} (0–24 h) [ng/ml]	7,92 ± 4,10	69,72 ± 3,32
AUC_{ss} (0–24 h) [h × ng/ml]	74,06 ± 36,17	69,72 ± 33,74

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 AUC_{ss} (0–24 h) Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady state

MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg Retardtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für *Nortilidin* 101,4 % und für *Naloxon* 106,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakologischen Zielgrößen AUC und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

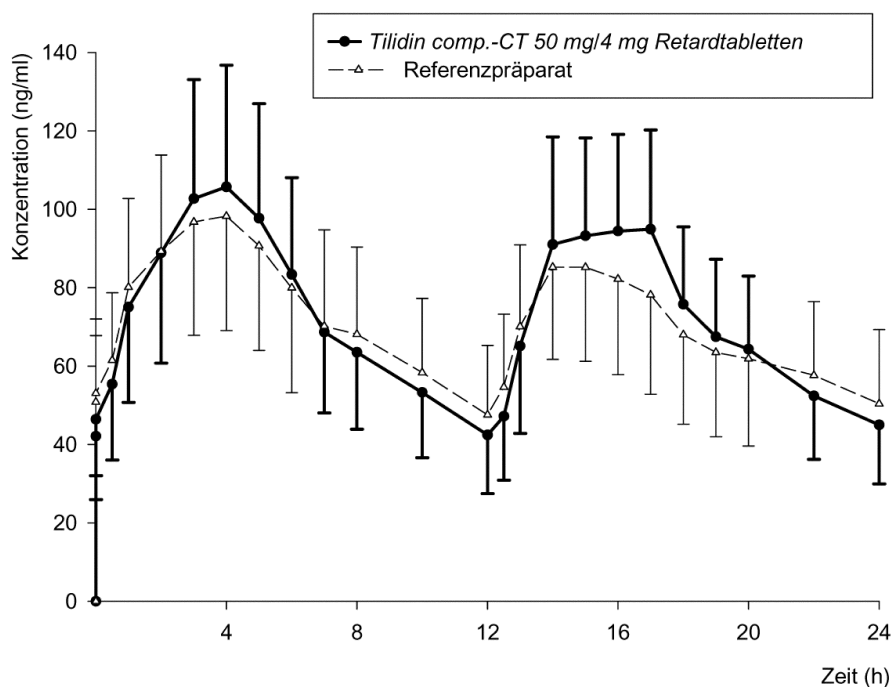


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Nortilidin* nach Mehrfachgabe von 2 Retardtabletten *Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg* bzw. Referenzpräparat im Steady state.

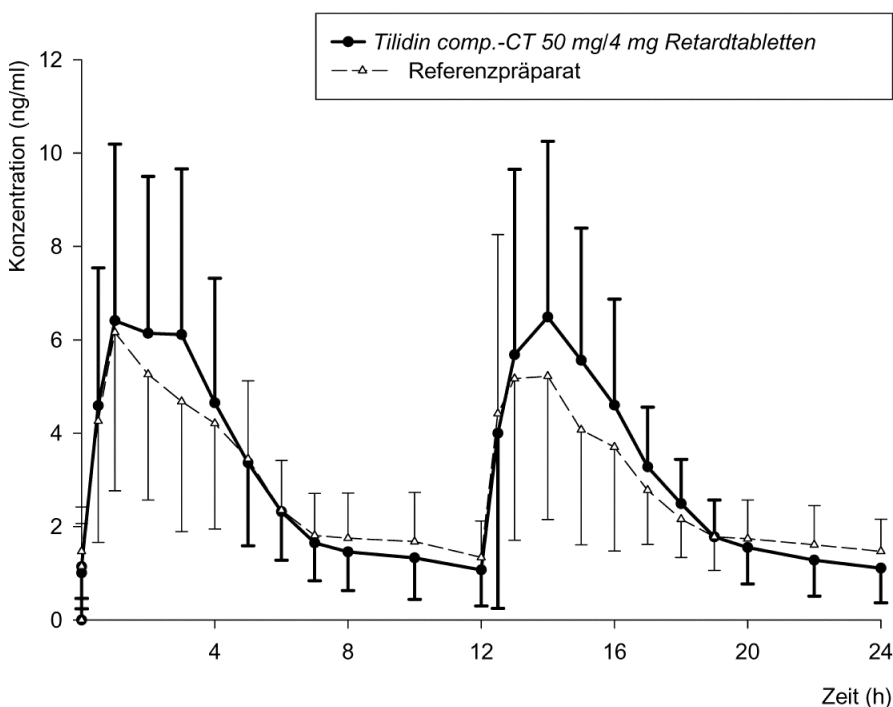


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Naloxon* nach Mehrfachgabe von 2 Retardtabletten *Tilidin comp.-CT 50 mg/4 mg* bzw. Referenzpräparat im Steady state.

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Tilidin comp.-CT Retardtabletten

- **Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten, Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten und Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten**

Für **Tilidin comp.-CT 150 mg/12 mg Retardtabletten** und **Tilidin comp.-CT 200 mg/16 mg Retardtabletten** wurden keine aktuellen Bioäquivalenzstudien durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung zu **Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten** dokumentiert, welche 2003 an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteilen und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Pharmakokinetische Parameter von **Nortilidin** nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette **Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg** alle 12 h bzw. Referenzpräparat:

	Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} (0–24 h) [ng/ml]	151,59 ± 42,41	163,32 ± 47,86
AUC_{ss} (0–24 h) [h × ng/ml]	2184,16 ± 645,47	2317,07 ± 841,55

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 AUC_{ss} (0–24 h) Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady state

MW arithmetischer Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 3

Pharmakokinetische Parameter von **Naloxon** nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette **Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg** alle 12 h bzw. Referenzpräparat:

	Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} (0–24 h) [ng/ml]	13,72 ± 4,99	12,25 ± 5,66
AUC_{ss} (0–24 h) [h × ng/ml]	93,59 ± 47,90	92,67 ± 39,66

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 AUC_{ss} (0–24 h) Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady state

MW arithmetischer Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 4

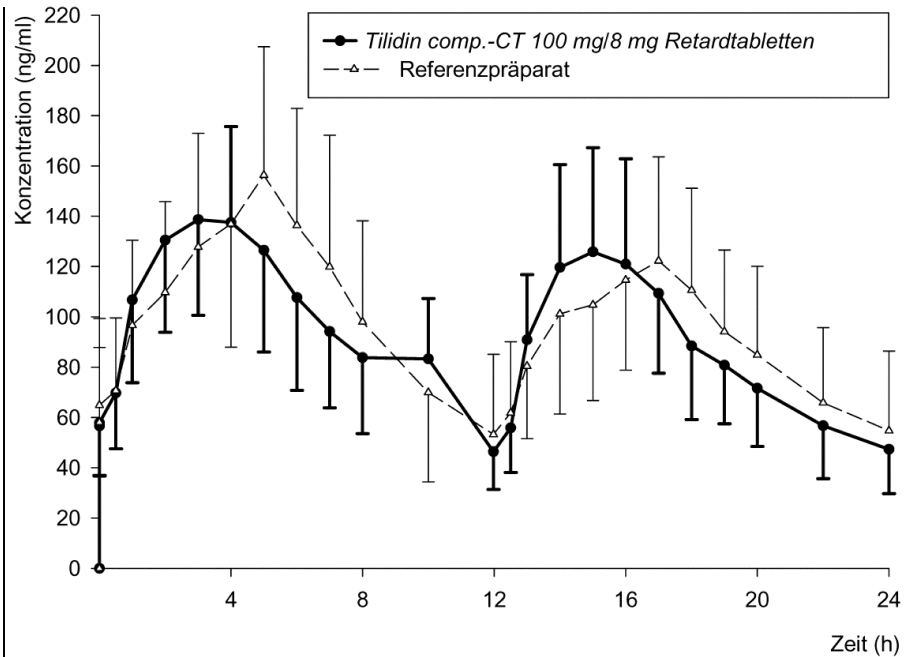


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Nortilidin** nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette **Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg** bzw. Referenzpräparat im Steady state.

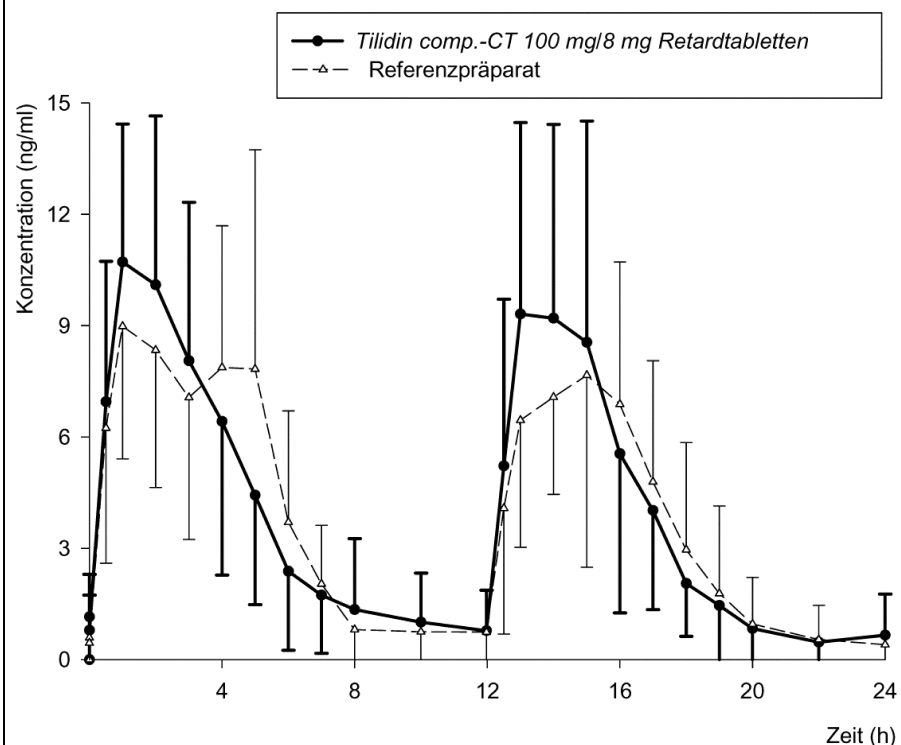


Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Naloxon** nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette **Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg** bzw. Referenzpräparat im Steady state.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Tilidin comp.-CT 100 mg/8 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für **Nortilidin** 94,7 % und für **Naloxon** 101,0 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakologischen Zielgrößen AUC und C_{\max} dieser

Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.