

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen**

50 mg/4 mg Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffe: Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

0,72 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entsprechend 20 Tropfen oder 4 Hübe [Flasche mit Dosierpumpe]) enthalten 51,45 mg Tilidinhydrochlorid 0,5 H₂O (entsprechend 50 mg Tilidinhydrochlorid) und 4,4 mg Naloxonhydrochlorid 2 H₂O (entsprechend 4 mg Naloxonhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriummetabisulfit

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung starker und sehr starker Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren**

nehmen bis zu 6-mal täglich 20–40 Tropfen bzw. 4–8 Hübe* [Flasche mit Dosierpumpe] ein.

* 1 Hub (= 0,18 ml) der Flasche mit Dosierpumpe [Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung] entspr. 5 Tropfen bzw. 12,5 mg Tilidinhydrochlorid.

Die Tagesdosis kann, je nach Schmerzstärke und individuellem Ansprechen auf die Behandlung, zwischen 100 mg und maximal 600 mg Tilidinhydrochlorid liegen.

Kinder unter 14 Jahren

erhalten bis zu 4-mal täglich 0,5 mg Tilidinhydrochlorid/kg Körpergewicht (< 20 kg Körpergewicht) bzw. 0,7 mg Tilidinhydrochlorid/kg Körpergewicht (> 20 kg Körpergewicht), wobei als Einzeldosis nicht weniger als 7,5 mg Tilidinhydrochlorid gegeben werden sollten.

1 Tropfen enthält 2,5 mg Tilidinhydrochlorid und 0,2 mg Naloxonhydrochlorid

Berechnungsbeispiele für die jeweilige Einzeldosis

Körpergewicht des Kindes in kg	Berechnung	Tilidinhydrochlorid in mg	Anzahl Tropfen
15	15 × 0,5	7,5	3
25	25 × 0,7	17,5	7
35	35 × 0,7	24,5	10
45	45 × 0,7	31,5	13

Für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Die Lösung wird mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

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

Hinweis zur Flasche mit Tropfaufsatz [Packung mit 10/20/50 ml Lösung]:

Die Flasche besitzt einen kindergesicherten Verschluss (zum Öffnen Verschluss nach unten drücken und gleichzeitig drehen).

Zur Entnahme soll die Flasche senkrecht nach unten gehalten werden.

Hinweis zur Flasche mit Dosierpumpe [Packung mit 100 ml Lösung]:

Betätigen Sie die Pumpe bei erstmaligem Gebrauch mehrmals bis zum Austritt der Lösung (dies ist aus technischen Gründen notwendig um den Pumpmechanismus zu füllen).

1 Hub = 0,18 ml entspr. 5 Tropfen bzw. 12,5 mg Tilidinhydrochlorid.

Dauer der Anwendung

Für die Behandlung akuter Schmerzzustände genügt oftmals eine einmalige Gabe. Gegebenenfalls kann **Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen** mehrmals, auch über mehrere Tage angewendet werden.

Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben. In der Dauertherapie sollten Arzneimittel mit langer Wirkdauer verwendet werden.

Wenn die Indikation für eine Therapie mit Tilidin/Naloxon nach längerem Gebrauch nicht mehr besteht, soll das Präparat nicht abrupt abgesetzt werden. Die Dosisreduktion soll schrittweise erfolgen (z. B. Reduktion um 50 % pro Woche).

4.3 Gegenanzeigen

Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Tilidin, Naloxon, Natriummetabisulfit oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeit von Opiaten (Heroin, Morphin) oder Opioiden wegen der Gefahr einer akuten Entzugssymptomatik
- Porphyrie

Keine Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren, da bisher keine Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen 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-ratiopharm® plus Tropfen** 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-**

ratiopharm® plus Tropfen gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von **Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen** 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-ratiopharm® plus Tropfen** akute Entzugserscheinungen (Ängstlichkeit, Agitiertheit, Zittern, Schwinden) aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugserscheinungen.

Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen 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-ratiopharm® plus Tropfen** kommen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Lösung ist zur oralen Anwendung bestimmt. Sie ist nicht für eine Injektion geeignet!

Nach einer derartigen Fehlanwendung können die darauf folgenden Entzugserscheinungen so stark sein, dass lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, z. B. Blutdruckkrisen, Kreislaufversagen.

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

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-ratiopharm® plus Tropfen 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

Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen

ratiopharm
GmbH

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-ratiopharm® plus Tropfen** engmaschig erfolgen, um, wenn nötig, die Dosierung von Phenprocoumon entsprechend anpassen zu können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen sollte während der Schwangerschaft nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abschätzung gegeben werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob **Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen** in die Muttermilch übergeht. Ist in der Stillzeit eine Behandlung unbedingt erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen 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, Präparatewechsel 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.

Aufgrund des Gehaltes an Natriumbenzoat können bei entsprechend veranlagten Personen Überempfindlichkeitserscheinungen auftreten.

Natriummetabisulfit kann selten Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

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 Kohlegabe, 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 Analge-

tikum 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).

Die analgetische Wirkung tritt nach 10–15 Minuten ein. Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 25–50 Minuten erreicht (gemessen nach 100 mg Tilidin plus 8 mg Naloxon oral), die Wirkdauer wird mit 4–6 Stunden angegeben. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Nortilidin 3–5 Stunden und für Naloxon und seine Metaboliten 3–4 Stunden.

Tilidin und Naloxon werden überwiegend metabolisiert renal eliminiert (Tilidin zu 90%, Naloxon zu über 70%). Der Rest erscheint in den Faeces. Nierenfunktionsstörungen können nicht zur Kumulation pharmakologisch aktiver Metaboliten führen.

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.

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

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 teratogenes Potenzial. Bis zu einer Dosis von 45 mg/kg/Tag wurden auch keine anderen embryotoxischen Wirkungen beobachtet. Nach einer Dosis von 135 mg/kg/Tag traten vermehrt Totgeburten und Jungtiersterblichkeit auf. Bei Studien mit Tilidin an Ratten ergab sich keine Beeinflussung der Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat
Natriummetabisulfit

Salzsäure 35–39 % (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10, 20 und 50 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung [Flasche mit Tropfaufsatz]

Packungen mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung [Flasche mit Dosierpumpe]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

35055.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
7. August 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. Februar 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von *Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen*

Eine im Jahre 1997 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, zweifach cross-over) an 12 Probanden (21 – 45 Jahre, 3 männl. und 9 weibl.) ergab nach jeweils einmaliger Gabe von 20 Tropfen *Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen* (entsprechend 50 mg Tilidinhydrochlorid und 4 mg Naloxonhydrochlorid/Tag) im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Ergebnisse (bestimmt wurden Tilidin, der wirksame Metabolit Nortilidin sowie Naloxon und 6 β -Naloxol über 48 Stunden, angegeben sind als relevante Werte die Ergebnisse für Nortilidin):

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von *Nortilidin* nach Einmalgabe von 20 Tropfen *Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen* (entsprechend 0,72 ml Lösung) bzw. 20 Tropfen Referenzpräparat:

	<i>Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen</i> (MW \pm SD)	Referenzpräparat (MW \pm SD)
C_{\max} [ng/ml]	92,78 \pm 23,47	100,73 \pm 32,15
t_{\max} [h]	0,80 \pm 0,29	0,85 \pm 0,29
$AUC_{0-\infty}$ [h \times ng/ml]	467,63 \pm 150,58	493,85 \pm 163,31

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 94,7 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

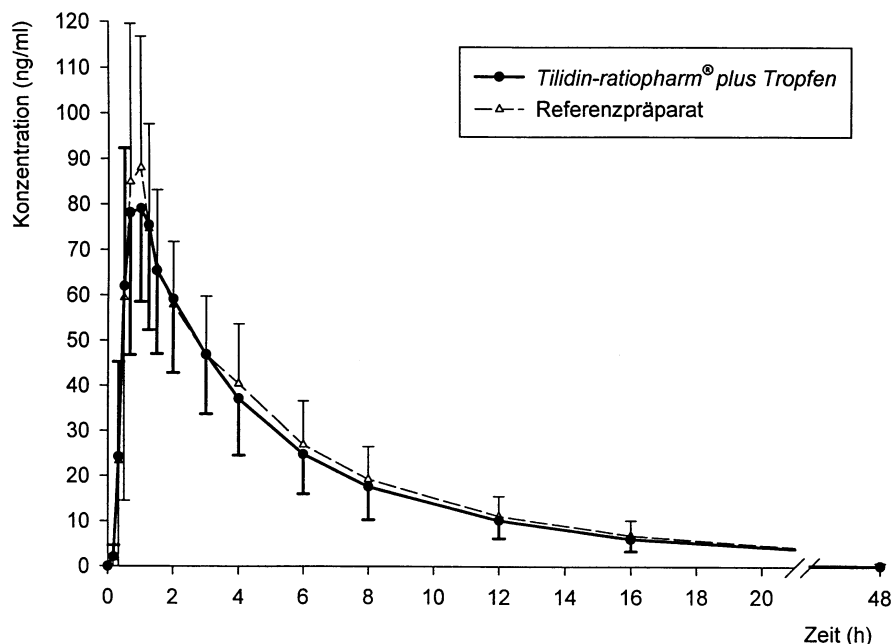


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Nortilidin* nach Einmalgabe von 20 Tropfen *Tilidin-ratiopharm® plus Tropfen* bzw. 20 Tropfen Referenzpräparat.