

# TILIDIN COMP. BASICS



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TILIDIN COMP. BASICS

Wirkstoffe:  
Tilidinhydrochlorid und  
Naloxonhydrochlorid.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

0,72 ml Lösung (ca. 20 Tropfen) enthalten 51,45 mg Tilidinhydrochlorid·0,5 H<sub>2</sub>O (entsprechend 50 mg Tilidinhydrochlorid), 4,40 mg Naloxonhydrochlorid·2H<sub>2</sub>O (entsprechend 4 mg Naloxonhydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke und sehr starke Schmerzen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Tropfen werden mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Zur Entnahme wird die Tropfflasche senkrecht nach unten gehalten.

Die Lösung darf nicht injiziert werden. (Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Für die Behandlung akuter Schmerzzustände genügt oftmals eine einmalige Einnahme. Gegebenenfalls kann TILIDIN COMP. BASICS mehrmals, auch über mehrere Tage angewendet werden.

Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Einnahme nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben. Die empfohlene Tagesdosis kann dabei auf bis zu 600 mg Tilidinhydrochlorid gesteigert werden.

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren nehmen als Einzeldosis 20 - 40 Tropfen COMP. BASICS ein. Die Tageshöchstdosis beträgt im Allgemeinen 4mal 40 Tropfen TILIDIN COMP. BASICS.

Kinder unter 14 Jahren erhalten bis zu 4mal täglich 1 Tropfen pro Lebensjahr, wobei als Einzeldosis nicht weniger als 3 Tropfen gegeben werden sollten.

Ein Tropfen TILIDIN COMP. BASICS enthält 2,5 mg Tilidinhydrochlorid und 0,2 mg Naloxonhydrochlorid; die durchschnittliche Tageshöchstdosis für Erwachsene beträgt 400 mg Tilidinhydrochlorid und 32 mg Naloxonhydrochlorid.

TILIDIN COMP. BASICS wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit.

### 4.3. Gegenanzeigen

TILIDIN COMP. BASICS darf nicht angewendet werden bei

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

TILIDIN COMP. BASICS sollte nicht eingenommen werden bei anderen Abhängigkeitserkrankungen. (Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

TILIDIN COMP. BASICS darf Kindern unter 2 Jahren nicht gegeben werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

TILIDIN COMP. BASICS sollte während der Schwangerschaft nur nach strengster Nutzen - Risiko - Abschätzung gegeben werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen (siehe Ziffer 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Es ist nicht bekannt, ob TILIDIN COMP. BASICS in die Muttermilch übergeht. Ist in der Stillzeit eine Behandlung unbedingt erforderlich, sollte abgestellt werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel enthält 11,9 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu 0,14 g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern. Die

Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung. Vor der Verschreibung von TILIDIN COMP. BASICS an Patienten, die bereits von einem Pharmakon abhängig sind oder es waren oder die zu Arzneimittelmisbrauch neigen, sollte deshalb die Indikationsstellung sorgfältig geprüft und die Verabreichung von TILIDIN COMP. BASICS gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von TILIDIN COMP. BASICS durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt!

Bei Opiatabhängigen, die als Ersatz für Opiate wie Heroin oder Morphin TILIDIN COMP. BASICS in hoher Dosis missbräuchlich einnehmen, löst TILIDIN COMP. BASICS akute Entzugsserscheinungen aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugsserscheinungen.

TILIDIN COMP. BASICS ist nicht zur Entzugsbehandlung geeignet!

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

Die Umstellung der Behandlung auf TILIDIN COMP. BASICS 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 COMP. BASICS und Alkohol oder Beruhigungsmitteln kommt es zu einer gegenseitigen Verstärkung und Verlängerung der Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

TILIDIN COMP. BASICS 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.

# TILIDIN COMP. BASICS



## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

TILIDIN COMP. BASICS sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach Strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung gegeben werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen.

Ist in der Stillzeit eine Behandlung unbedingt erforderlich, sollte nicht gestillt werden.

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

TILIDIN COMP. BASICS kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen so weit beeinträchtigen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen nicht mehr gegeben ist.

Eine verstärkte Beeinträchtigung ist insbesondere bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten.

Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt.

Bei stabiler Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich.

## 4.8. Nebenwirkungen

Bei Bewertungen von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )  
 Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )  
 Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )  
 Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )  
 Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Gelegentlich treten Schwindel, Benommenheit, Übelkeit und Erbrechen auf.

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

## 4.9 Überdosierung

Zeichen einer Überdosierung von TILIDIN COMP. BASICS sind Schwindelgefühl, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, psychomotorische Unruhe und Hyperreflexie sowie Hyperventilation und Hypoventilationstetanie.

Grundsätzlich sollte an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation (Alkohol, psychoaktive Substanzen; bei Suizidversuch) gedacht werden.

### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Primäre Gifentfernung durch Magenspülung, Resorptionsverminderung durch Kohlegabe, Kreislaufstabilisierung durch Elektrolytinfusionen sowie Verbesserung der Atemfunktion durch Sauerstoff-Inhalationen und kontrollierte Beatmung. Bei exzitatorischen Symptomen Diazepam intravenös in üblicher Dosierung.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgika / andere Opioide

ATC-Code: N02AX01

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tilidin und Naloxon werden nach oraler Gabe rasch resorbiert. Beide Substanzen unterliegen einem ausgeprägtem 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  $\beta$ -Naloxol metabolisiert, beides wird glukuronidiert.

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 Fäzes.

Nierenfunktionsstörungen können nicht zur Kumulation pharmakologisch aktiver Metaboliten führen.

Bei Leberfunktionsstörungen ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Einschränkung die Maximalkonzentration von Nortilidin im Plasma geringer als bei Lebergesunden und die Halbwertszeit verlängert.

Naloxon, das bei Lebergesunden im Plasma - wenn überhaupt - nur für kurze Zeit in sehr niedrigen Konzentrationen nachweisbar ist, erreicht bei Patienten mit Leberinsuffizienz deutlich höhere Konzentrationen, die mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Stunden durch weiteren Metabolismus abklingen.

Es ist nicht sicher auszuschließen, dass bei Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz die Bildung von aktivem Nortilidin so gering sein kann, dass eine ausreichende analgetische Wirkung 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 derartiger Patienten mit TILIDIN COMP. BASICS 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

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 Missbrauchspotential 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.

#### a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität der kombinierten Wirkstoffe wurden im Verhältnis 50:4 (Tilidin/Naloxon) an Ratten und Mäusen durchgeführt. Klinische Symptome waren vor allem tonisch-klonische Krämpfe, Zyanose, Schnappatmung, Ataxie, Exophthalmus, Tremor, Stellreflexverlust und Straub'sches Schwanzphänomen.

# TILIDIN COMP. BASICS



## b) Chronische Toxizität

Ratten und Hunde wurden 6 Monate lang mit einer Kombination von Tilidinhydrochlorid und Naloxon p.o. behandelt.

Bei Ratten traten in hohen Dosierungen erhöhte Lebergewichte sowie Verfettungen der Leberzellen und des Nierenkanälchenepithels auf.

## c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen zur Mutagenität von Tilidin im Ames-Test und in einer Zytogenetikstudie an Knochenmarkszellen von Ratten verliefen negativ. Naloxon wurde einer umfassenden Mutagenitätsprüfung unterzogen. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen beim Menschen nach therapeutischer Anwendung von Naloxon hinreichend sicher auszuschließen.

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential liegen weder für die Einzelwirkstoffe noch für die Kombination von Tilidin/Naloxon vor.

## d) Reproduktionstoxizität

Weder an der Ratte noch am Kaninchen fanden sich nach oraler Verabreichung der Kombination Hinweise auf ein teratogenes Potential. 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.

Die relative Bioverfügbarkeit nach Einnahme der Lösung im Verhältnis zur intravenösen Injektion ist gleich der absoluten systemischen Bioverfügbarkeit, da die eigentlich wirkende Substanz (+)-Nortilidin erst in der Leber bei der ersten Passage gebildet wird.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %, Salzsäure, gereinigtes Wasser

Enthält 11,9 Vol.-% Alkohol (Ethanol).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine bekannt.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflaschen mit kisi Verschluss (PE/PP) zu, 50 ml (N2), 100 ml (N3) Lösung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
D-51377 Leverkusen  
Telefon: (0214) 40399 0  
Telefax: (0214) 403 99 10  
Email: [info@basics.de](mailto:info@basics.de)  
Internet: <http://www.basics.de>

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

39939.00.00

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

25.04.1997/15.05.2001

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2006

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig