ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 37,5 mg Tramadolhydrochlorid und 325 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Tramadol/Paracetamol Aristo 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sind weiße bis fast weiße Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tramadol/Paracetamol Aristo Filmtabletten sind angezeigt zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen.

Die Einnahme von Tramadol/Paracetamol Aristo soll auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe auch Abschnitt 5.1).

Tramadol/Paracetamol Aristo wird angewendet bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren oder älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)
Eine Initialdosis von 2 Filmtabletten Tramadol/Paracetamol Aristo 37,5 mg/325 mg Filmtabletten wird empfohlen.
Nach Bedarf können weitere Dosen eingenommen werden, wobei 8 Filmtabletten (entsprechend 300 mg Tramadolhydrochlorid und 2600 mg Paracetamol) pro Tag nicht überschritten werden dürfen.

Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden darf nicht unterschritten werden.

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

Kinder
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tramadol/Paracetamol Aristo bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Eine Behandlung von Kindern unter 12 Jahren wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten
Im Regelfall ist eine Dosisanpassung bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei älteren Patienten über 75 Jahren kann es zu einer verlängerten Elimination kommen. Daher muss das Dosierungsintervall, falls notwendig, entsprechend dem Bedarf des Patienten verlängert werden.

Leber- und Niereninsuffizienz/Dialyse
Bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten sorgfältig in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tramadol/Paracetamol Aristo sollte wegen des Paracetamolgehalts nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

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

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit Tramadol/Paracetamol Aristo sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Tramadol nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

- Für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre darf die Maximaldosis von 8 Filmtabletten Tramadol/Paracetamol Aristo nicht überschritten werden. Um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden, sollten die Patienten vom Arzt darauf hingewiesen werden, die empfohlene Dosis nicht zu überschreiten und ohne ärztlichen Rat auf die gleichzeitige Einnahme jeglicher Arzneimittel zu verzichten, die Paracetamol (auch frei verkäuflich) oder Tramadolhydrochlorid enthalten.
- Bei schwerwiegender renaler Insuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) wird Tramadol/Paracetamol Aristo nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung sollte Tramadol/Paracetamol Aristo nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer alkoholgeschädigter Leber ist die Gefahr einer Paracetamol-Überdosierung erhöht. Bei mäßig schweren Störungen sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls sorgfältig erwogen werden.
- Bei schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz wird Tramadol/Paracetamol Aristo nicht empfohlen.
- Tramadol eignet sich nicht zur Substitutionsbehandlung bei Patienten mit einer Opiatabhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opioid-Agonist ist, können damit die Morphin-Entzugssymptome nicht unterdrückt werden.
- Über Krampfanfälle wurde bei Patienten mit entsprechender Prädisposition berichtet, sowie bei Patienten, die mit die Krampfschwelle senkenden Arzneimitteln behandelt wurden, insbesondere mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika, zentral wirksamen Analgetika oder Lokalanästhetika. Patienten, deren Epilepsie medikamentös kontrolliert ist, oder Patienten, die zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol/Paracetamol Aristo behandelt werden. Über Krampfanfälle bei Patienten, die Tramadol in empfohlener Dosierungshöhe erhielten, wurde berichtet. Das Risiko erhöht sich, wenn Tramadol in Dosen angewendet wird, die über der empfohlenen Höchstdosis liegen.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Opioid-Agonist-Antagonisten (Nalbuphin, Buprenorphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
- Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

<u>Serotoninsyndrom</u>
Das Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, wurde bei Patienten berichtet, die Tramadol in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln oder Tramadol allein erhielten (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung.

Schlafbezogene Atmungsstörungen
Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, darunter zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko einer ZSA in Abhängigkeit von der Dosierung. Bei Patienten mit ZSA ist eine Reduzierung der Opioid-Gesamtdosis in Betracht zu ziehen.

Nebenniereninsuffizienz
Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erfordert. Zu den Symptomen einer akuten oder chronischen Nebenniereninsuffizienz können z. B. starke Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, niedriger Blutdruck, extreme Müdigkeit, verminderter Appetit und Gewichtsverlust gehören.

CYP2D6-vermittelter Metabolismus
Tramadol wird durch das Leberenzym CYP2D6 metabolisiert. Wenn ein Patient einen Mangel an diesem Enzym aufweist bzw. dieses Enzym beim Patienten vollständig fehlt, lässt sich unter Umständen keine ausreichende schmerzlindernde Wirkung erzielen. Laut Schätzungen weisen bis zu 7 % der kaukasischen Population diesen Mangel auf. Wenn der Patient jedoch ein ultraschneller Metabolisierer ist, besteht selbst bei üblicherweise verordneten Dosierungen das Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen einer Opioid-Toxizität.
Allgemeine Symptome einer Opioid-Toxizität sind unter anderem Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, kleine Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Appetitmangel. In schweren Fällen können Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, die lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein können. Schätzungen der Prävalenz ultraschneller Metabolisierer in unterschiedlichen Populationen sind nachstehend zusammengefasst:

Population	Prävalenz in %
Afrikanisch/Äthiopisch	29 %
Afroamerikanisch	3,4 % bis 6,5 %
Asiatisch	1,2 % bis 2 %
Kaukasisch	3,6 % bis 6,5 %
Griechisch	6,0 %
Ungarisch	1,9 %
Nordeuropäisch	1 % bis 2 %

Kinder und Jugendliche
Eine Behandlung von Kindern im Alter von unter 12 Jahren wird nicht empfohlen.

Postoperative Anwendung bei Kindern
In der veröffentlichten Literatur wurde darüber berichtet, dass postoperativ verabreichtes Tramadol bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie wegen obstruktiver Schlafapnoe zu seltenen, aber lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen geführt hat. Wenn Tramadol Kindern zur postoperativen Schmerzlinderung verabreicht wird, sollte mit extremer Vorsicht vorgegangen werden, und es sollte eine engmaschige Überwachung auf Symptome einer Opioid-Toxizität, einschließlich Atemdepression, erfolgen.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion
Tramadol wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen, deren Atemfunktion unter Umständen eingeschränkt ist, einschließlich bei neuromuskulären Störungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder der Lunge, multiplem Trauma oder extensiven chirurgischen Eingriffen. Diese Faktoren können zu einer Verschlechterung der Symptome einer Opioid-Toxizität führen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko der gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Medikamenten:

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol/Paracetamol Aristo und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Medikamenten, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Behandlung zusammen mit sedierenden Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte eine Dosisreduktion der Arzneimittel in Betracht gezogen werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression oder Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen Patienten und ihre Bezugspersonen zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Tramadol/Paracetamol Aristo können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Tramadol/Paracetamol Aristo kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Tramadol/Paracetamol Aristo kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Tramadol/Paracetamol Aristo und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tramadol/Paracetamol Aristo ist bei Patienten mit folgenden Zuständen/Erkrankungen angezeigt: Schädeltrauma, Prädisposition zu Krampfanfällen, Gallenwegsstörungen, Schockzustand, bei verändertem Bewusstseinszustand unbekannter Ursache, bei zentraler oder peripherer Beeinträchtigung der Atemfunktion, bei erhöhtem intrakraniellen Druck.

Eine Überdosierung von Paracetamol kann bei manchen Patienten hepatotoxisch wirken.

Auch unter therapeutischen Dosierungen und bei kurzzeitiger Anwendung können Entzugssymptome, die denen eines Opiatentzugs ähneln, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen. 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 intraoperativer Rückerinnerung geführt hat. Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Anwendung von Tramadol während einer flachen Anästhesie vermieden werden.

Dopinghinweis
Die Anwendung des Arzneimittels Tramadol/Paracetamol Aristo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Aus dem Fehlgebrauch des Arzneimittels zu Zwecken des Dopings im Sport kann eine Gesundheitsgefährdung folgen.

Tramadol/Paracetamol Aristo enthält Natrium
Tramadol/Paracetamol Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

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, Hyperhidrose, Zittern, Verwirrtheitszustände, sogar Koma.

- *selektiven MAO-A-Hemmern*
  Aufgrund der Erfahrung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern:
  Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Hyperhidrose, Zittern, Verwirrtheitszustände, sogar Koma.

- *selektiven MAO-B-Hemmern*
  Zentrale Erregungssymptome, die an ein Serotonin-Syndrom erinnern: Diarrhoe, Tachykardie, Hyperhidrose, Zittern, Verwirrtheitszustände, 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 beeinträchtigt werden.
  Der Konsum von alkoholischen Getränken und die Einnahme von alkoholhaltigen Arzneimitteln soll vermieden werden.

- *Carbamazepin und anderen Enzyminduktoren*
  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 krampfauslösende Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahydrocannabinol) erhöhen.

- Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol und serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

- Andere Opioid-Derivate (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen): Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.

- Andere zentral dämpfende Arzneimittel, z. B andere Opioid-Derivate (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), 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.

- Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol/Paracetamol Aristo und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

- Sedativa, wie Benzodiazepine oder ähnliche Substanzen: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Medikamenten, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund zusätzlicher ZNS-dämpfender Wirkungen. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

- Aufgrund von Berichten über erhöhte INR (International Normalised Ratio) sollte, wenn medizinisch angezeigt, bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol/Paracetamol Aristo und Warfarin-artigen Verbindungen die Prothrombinzeit regelmäßig überprüft werden.

- Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

- In einer begrenzten Anzahl von Studien wurde beobachtet, dass die prä- oder postoperative Anwendung des antiemetischen 5-HT3 Antagonisten Ondansetron den Bedarf an Tramadol bei Patienten mit postoperativem Schmerz erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Da es sich bei Tramadol/Paracetamol Aristo um eine fixe Kombination von Wirkstoffen mit Tramadol handelt, sollte das Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

- *Angaben zu Paracetamol*
  Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden. Es sollte jedoch mit der geringsten wirksamen Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum und mit der geringstmöglichen Häufigkeit angewendet werden.

- *Angaben zu Tramadol*
  Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Sicherheit von Tramadol bei Schwangeren zu beurteilen. Tramadol beeinträchtigt – 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 Aristo um eine fixe Kombination von Wirkstoffen mit Tramadol handelt, sollte das Arzneimittel nicht während der Stillzeit eingenommen werden. Alternativ sollte das

Stillen während der Behandlung mit Tramadol/Paracetamol Aristo abgebrochen werden. Ein Absetzen des Stillens ist nach einer Einzeldosis von Tramadol/Paracetamol Aristo im Allgemeinen nicht erforderlich.

- *Angaben zu Paracetamol*
  Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in klinisch signifikanter Menge.

- *Angaben zu Tramadol*
  Etwa 0,1 % der mütterlichen Tramadol-Dosis wird in die Muttermilch ausgeschieden. In der Zeit unmittelbar nach der Geburt nimmt ein gestillter Säugling bei einer oralen mütterlichen Tramadol-Dosis von bis zu 400 mg im Mittel 3 % der mütterlichen, gewichtsbezogenen Dosis auf. Aus diesem Grund sollte Tramadol in der Stillzeit nicht eingenommen oder alternativ das Stillen während einer Behandlung mit Tramadol unterbrochen werden. Bei einmaliger Anwendung von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

Fertilität
Die Produktüberwachung nach der Zulassung gibt keinen Hinweis auf einen Effekt von Tramadol auf die Fertilität.

Tierstudien haben keinen Effekt von Tramadol auf die Fertilität gezeigt. Es wurden keine Studien zur Fertilität mit der Kombination von Paracetamol/Tramadol durchgeführt.

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

Tramadol kann Schwindel und Schläfrigkeit verursachen, was durch Alkohol oder andere 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie

Augenerkrankungen
Selten: Verschwommenes Sehen, Miosis, Mydriasis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen, Obstipation, trockener Mund, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie,

Blähungen
Gelegentlich: Dysphagie, Meläna

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb

Untersuchungen
Gelegentlich: Erhöhte Transaminasen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Hypoglykämie

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Schwindel, Schläfrigkeit
Häufig: Kopfschmerzen, Zittern
Gelegentlich: unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesien, Amnesie
Selten: Ataxie, Krampfanfälle, Synkope, Sprachstörung
Nicht bekannt: Serotoninsyndrom

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Verwirrtheitszustand, Stimmungsveränderungen, Angstzustände, Nervosität, euphorische Stimmung, Schlafstörungen
Gelegentlich: Depression, Halluzinationen, Albträume
Selten: Delirium, Arzneimittelabhängigkeit

Produktüberwachung nach der Zulassung
Sehr selten: Missbrauch

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Albuminurie, Miktionsstörungen (Dysurie und Harnretention)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe
Nicht bekannt: Schluckauf

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Hyperhidrosis, Pruritus
Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag, Urtikaria)

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hypertonie, Hitzewallung

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

Tramadol
- Orthostatische Hypotonie, Bradykardie, Kollaps
- Anwendungsbeobachtungen über Tramadol zeigten selten Veränderungen der Warfarin-Wirkung, einschließlich Verlängerung der Prothrombinzeit.
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000): allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000): Appetitveränderungen, motorische Schwäche und Atemdepression
- Nach Anwendung von Tramadol können psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist

euphorische Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen).
- Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang wurde jedoch nicht hergestellt.
- Symptome eines Drogenentzugssyndroms, ähnlich der Symptome, die beim Opiatentzug auftreten können: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Andere Symptome, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadol beobachtet wurden sind: Panikattacken, schwere Angststörungen, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome.

Paracetamol
- Nebenwirkungen von Paracetamol sind selten, jedoch können Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, vorkommen. Es gibt Berichte über Fälle von Blutbildveränderungen, einschließlich Thrombozytopenie und Agranulozytose. Ein Kausalzusammenhang mit Paracetamol wurde aber nicht hergestellt.
- Verschiedene Berichte deuten darauf hin, dass Paracetamol Hypoprothrombinämie hervorrufen kann, wenn es zusammen mit Warfarin-artigen Substanzen angewendet wird. In anderen Studien wurde keine Änderung der Prothrombinzeit gefunden.
- Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnahmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von Tramadol/Paracetamol Aristo kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Tramadol/Paracetamol Aristo ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen. Der Verlauf einer Überdosierung kann Anzeichen und Symptome einer Vergiftung von Tramadol, Paracetamol oder beiden Wirkstoffen umfassen.

Symptome einer Tramadol-Überdosierung
Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zu Koma, Krämpfen und Atemdepression bis hin zu Atemlähmung zu rechnen. Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Symptome einer Paracetamol-Überdosierung
Eine Überdosierung ist insbesondere bei kleinen Kindern besorgniserregend. Symptome einer Paracetamol-Überdosierung innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen. Leberschädigungen können 12 bis 48 Stunden nach der 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.
- Bei Überdosierung sollten zu Beginn Leberfunktionstests durchgeführt und in 24-stündigen Abständen wiederholt werden. Üblicherweise wird eine Erhöhung von Leberenzymen (ASAT und ALAT) beobachtet, die sich im Verlauf von einer oder zwei Wochen normalisiert.
- Magenentleerung durch Auslösen von Erbrechen (wenn der Patient bei Bewusstsein ist) oder durch Magenspülung.
- Unterstützende Maßnahmen wie Freihalten der Atemwege, und Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Funktion sollten eingeleitet werden; Naloxon sollte als Antidot bei Atemdepression gegeben werden; bei Krampfanfällen sollte Diazepam verabreicht werden.
- Tramadol wird durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur geringfügig aus dem Serum entfernt. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol/Paracetamol Aristo 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-Nomogramms) sollten die Blutkonzentrationen von Paracetamol erst nach mehr als 4 Stunden nach der Überdosierung bestimmt werden.
Es kann erforderlich sein, oral Methionin oder intravenös N-Acetylcystein (NAC), das noch mindestens bis 48 Stunden nach Überdosierung einen vorteilhaften Effekt haben kann, zu verabreichen. Den größten Nutzen hat intravenöses NAC, wenn mit der Anwendung innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung begonnen wird. Die Verabreichung von NAC sollte jedoch auch erfolgen, wenn mehr als 8 Stunden seit der Überdosierung verstrichen sind, und sollte während der gesamten Therapiedauer fortgesetzt werden. Wenn eine massive Überdosierung vermutet wird, sollte die Behandlung mit NAC sofort begonnen werden. Generelle unterstützende Maßnahmen müssen verfügbar sein.

Unabhängig von der vom Patienten angegebenen Paracetamol-Dosis sollte so schnell wie möglich als Antidot N-Acetylcystein oral oder intravenös verabreicht werden, wenn möglich, innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide in Kombination mit Nicht-Opioid-Analgetika, Tramadol und Paracetamol; ATC-Code: N02AJ13

Analgetika

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Tramadol ist ein nicht selektiver reiner Agonist an μ-, δ- und κ-Opioid-Rezeptoren mit einer größeren Affinität zu μ-Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie die Verstärkung der Serotonin-Freisetzung. Tramadol besitzt eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin besitzt Tramadol über einen weiten Bereich analgetischer Dosen keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind im Allgemeinen gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 1/6 derjenigen von Morphin angegeben.

Der genaue Wirkmechanismus der analgetischen Eigenschaften von Paracetamol ist nicht bekannt; hierzu können sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen gehören.

Tramadol/Paracetamol Aristo ist als ein Analgetikum der Stufe II des WHO-Schmerz-Stufenschemas einzuordnen und sollte vom Arzt entsprechend verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tramadol wird in Form eines Razemats angewendet. Die [-]- und [+]-Formen von Tramadol und seinem Metaboliten M1 sind im Blut nachweisbar. Tramadol wird zwar nach der Applikation schnell resorbiert, seine Resorption ist jedoch langsamer (und seine Halbwertszeit ist länger) als die von Paracetamol.

Nach einmaliger Einnahme einer Filmtablette Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg) werden maximale Plasmakonzentrationen von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 4,2 Mikrogramm/ml (Paracetamol) nach 1,8 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] bzw. 0,9 h (Paracetamol) erreicht. Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten $t_{1/2}$ betragen 5,1/4,7 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 2,5 h (Paracetamol).

In Pharmakokinetik-Studien an gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter Einnahme von Tramadol/Paracetamol wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Kinetik-Parameter der Wirkstoffe im Vergleich zur Anwendung der einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

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

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

Verteilung
Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,\beta}$=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 Einnahme in erheblichem Umfang metabolisiert. Ca. 30 % der Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin, 60 % der Dosis als Metaboliten ausgeschieden.

Tramadol wird durch O-Demethylierung (katalysiert durch das Enzym CYP2D6) zu seinem Metaboliten M1 und durch N-Demethylierung (katalysiert durch CYP3A4) zu seinem Metaboliten M2 metabolisiert. M1 wird durch N-Demethylierung und durch Konjugation mit Glucuronsäure weiter verstoffwechselt. Die Eliminationshalbwertszeit von M1 aus dem Plasma beträgt 7 Stunden. Der Metabolit M1 besitzt analgetische Eigenschaften und ist wirksamer als die Ausgangssubstanz. Die Plasmakonzentration von M1 ist mehrfach niedriger als die von Tramadol und sein Beitrag zur klinischen Wirkung verändert sich bei wiederholter Verabreichung kaum.

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über zwei 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 Glutathion entgiftet und als Konjugat mit Cystein und Mercaptursäure über den Urin ausgeschieden wird. Nach erheblicher Überdosierung ist die Menge des toxischen Metaboliten jedoch erhöht.

Elimination
Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden.

Die Halbwertszeit von Paracetamol beträgt bei erwachsenen Patienten ca. 2 bis 3 Stunden. Sie ist bei Kindern kürzer und bei Neugeborenen und Patienten mit Leberzirrhose leicht verlängert. Paracetamol wird hauptsächlich über eine dosisabhängige Bildung von Glucuronsäure- und Sulfat-Konjugaten ausgeschieden. Weniger als 9 % von Paracetamol wird in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden.

Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von beiden Substanzen verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

Paracetamol
Konventionelle Studien unter Verwendung der derzeit anerkannten Standards zur Bewertung der Toxizität für Reproduktion und Entwicklung liegen nicht vor.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulosepulver
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hypromellose
Titandioxid
Talkum
Triethylcitrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Es sind Packungsgrößen mit 30, 50 und 90 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10

13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094 4200
Fax: + 49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

93452.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. September 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig