



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

- Valoron N retard 50/4 mg Retardtabletten
- Valoron N retard 100/8 mg Retardtabletten
- Valoron N retard 150/12 mg Retardtabletten
- Valoron N retard 200/16 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valoron N retard 50/4 mg

1 Retardtablette enthält 59,93 mg Tilidinphosphat entsprechend 44,12 mg Tilidin bzw. 50 mg Tilidihydrochlorid und 4,4 mg Naloxonhydrochlorid 2 H₂O entsprechend 4 mg Naloxonhydrochlorid.

Valoron N retard 100/8 mg

1 Retardtablette enthält 119,86 mg Tilidinphosphat entsprechend 88,24 mg Tilidin bzw. 100 mg Tilidihydrochlorid und 8,8 mg Naloxonhydrochlorid 2 H₂O entsprechend 8 mg Naloxonhydrochlorid.

Valoron N retard 150/12 mg

1 Retardtablette enthält 179,79 mg Tilidinphosphat entsprechend 132,36 mg Tilidin bzw. 150 mg Tilidihydrochlorid und 13,2 mg Naloxonhydrochlorid 2 H₂O entsprechend 12 mg Naloxonhydrochlorid.

Valoron N retard 200/16 mg

1 Retardtablette enthält 239,72 mg Tilidinphosphat entsprechend 176,47 mg Tilidin bzw. 200 mg Tilidihydrochlorid und 17,6 mg Naloxonhydrochlorid 2 H₂O entsprechend 16 mg Naloxonhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- Valoron N retard 50/4 mg: Jede Retardtablette enthält 39,92 mg Lactose.
- Valoron N retard 100/8 mg: Jede Retardtablette enthält 79,84 mg Lactose.
- Valoron N retard 150/12 mg: Jede Retardtablette enthält 119,76 mg Lactose.
- Valoron N retard 200/16 mg: Jede Retardtablette enthält 163,68 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Valoron N retard 50/4 mg: weiße bis cremefarbene Tablette, rund und mit der Prägung „50“ auf einer Seite

Valoron N retard 100/8 mg: weiße bis cremefarbene Tablette, rund und mit der Prägung „100“ auf einer Seite

Valoron N retard 150/12 mg: weiße bis cremefarbene Tablette, oblong und mit der Prägung „150“ auf einer Seite

Valoron N retard 200/16 mg: weiße bis cremefarbene Tablette, oblong und mit der Prägung „200“ auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung starker und sehr starker Schmerzen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Valoron N retard eignet sich besonders zur Behandlung chronischer Schmerzen. Die erforderliche Dosis wird vom Arzt für jeden Patienten individuell ermittelt.

Die Tagesdosis von Valoron N retard kann, je nach Schmerzstärke und individuellem Ansprechen auf die Behandlung, zwischen 100 mg und maximal 600 mg (bezogen auf Tilidihydrochlorid) liegen.

Die übliche Anfangsdosierung von Valoron N retard beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren zweimal täglich 100 mg. Dabei sollte ein Zeitintervall von 12 Stunden eingehalten werden.

Bei Opioid-naiven Patienten ist ggf. die Anfangsdosis von Valoron N retard auf zweimal täglich 50 mg zu reduzieren.

Ist die Schmerzbehandlung mit zweimal täglich 100 mg Valoron N retard nicht ausreichend, sollte die Erhöhung der Valoron-N-retard-Dosis stufenweise bis zu einer individuellen patientenspezifischen Erhaltungsdosis erfolgen, die eine adäquate Schmerzkontrolle bei tolerablen Nebenwirkungen erzielt.

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

Hinweis

Die hier empfohlenen Dosierungen sind Richtwerte. Im Einzelfall können 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 der Anwendung

Die Retardtabletten werden unabhängig von der Mahlzeit 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 Valoron N retard 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

Valoron N retard darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Abhängigkeit von Opiaten (Heroin, Morphin) oder Opioiden wegen der Gefahr einer akuten Entzugssymptomatik.

Valoron N retard 50/4 mg, 100/8 mg und 150/12 mg darf bei Kindern unter 14 Jahren, Valoron N retard 200/16 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da bisher keine Erfahrungen vorliegen.

Valoron N retard sollte nicht eingenommen werden bei anderen Abhängigkeitserkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) oder von Patienten mit Porphyrie.

Bei ausgeprägter Leberinsuffizienz (z. B. hochgradiger Leberzirrhose) kann es durch eine verringerte hepatische Metabolisierung von Tilidin bzw. Naloxon zu einem Wirkungsverlust von Valoron N retard kommen (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Opioiden erhöht dosisabhängig das Risiko einer Atemdepression einschließlich zentraler Schlafapnoe (*central sleep apnea* – CSA) und Hypoxämie während des Schlafs. Bei Patienten, die mit Atemdepression, einschließlich CSA, vorstellig werden, ist eine Dosisreduktion der Opiode unter Einsatz bewährter Ausschleich-Verfahren in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Valoron N retard und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, sowie auch Alkohol, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Valoron N retard zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valoron N retard mit Arzneimitteln, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen, ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung von serotonergen Arzneimitteln kann zur Entwicklung eines potentiellen Serotonin-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.5). Dies kann innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten. Im Rahmen eines Serotonin-Syndroms können Änderungen des mentalen Zustandes (z. B. Unruhe, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, instabiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Stei-

figkeit) und/ oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) auftreten. Wenn ein Serotonin-Syndrom vermutet wird, sollte das Absetzen von Valoron N retard in Betracht gezogen werden.

Bei Arzneimitteln mit Wirkung auf das ZNS besteht grundsätzlich die Gefahr der missbräuchlichen Verwendung. Vor der Verschreibung von Valoron N retard 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 Valoron N retard gewissenhaft überwacht werden.

Vor jedem Missbrauch von Valoron N retard 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 Valoron N retard akute Entzugserscheinungen (Ängstlichkeit, Agitiertheit, Zittern, Schwitzen) aus oder verstärkt bereits bestehende Entzugserscheinungen.

Valoron N retard ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet!

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Opioiden wurden Fälle von Nebennierenrindensuffizienz berichtet. Die Manifestation einer Nebennierenrindensuffizienz kann mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel und niedrigem Blutdruck einhergehen. Da auch Fälle berichtet wurden, in denen die Gabe eines anderen Opioids zu keinem erneuten Auftreten einer Nebennierenrindensuffizienz führte, kann der Wechsel zu einem anderen Opioid in Betracht gezogen werden. Basierend auf den verfügbaren Informationen besteht kein Hinweis darauf, dass bestimmte Opiode mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nebennierenrindensuffizienz assoziiert sind als andere.

Die chronische Einnahme von Opioiden kann die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse dahingehend beeinflussen, dass es zu Androgenmangel kommen kann, der sich als geringe Libido, Impotenz, erektile Dysfunktion, Amenorrhoe oder Unfruchtbarkeit manifestieren kann. Patienten, die Symptome eines Androgenmangels aufweisen, sollten Laboruntersuchungen unterzogen werden.

Die Umstellung der Therapie auf Valoron N retard bei Patienten, die bereits Opiode in therapeutischer Dosierung erhalten, erfordert für die empfohlenen Dosierungen keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich des Naloxon-Anteils.

Valoron N retard enthält Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Valoron N retard nicht einnehmen.

Valoron N retard enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (wie nicht benzodiazepinhaltige Sedativa/ Hypnotika, Anxiolytika, Tranquillizer, Muskelrelaxanzien, Allgemeinanästhetika, Antipsychotika, andere Opiode), sowie auch Alkohol, erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Valoron N retard soll nicht mit anderen Opioiden kombiniert werden, da die resultierende Wirkung aufgrund von Wechselwirkungen nicht abgeschätzt werden kann.

Die gleichzeitige Gabe von Valoron N retard mit einem serotonergen Arzneimittel, wie z. B. einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), einem trizyklischen Antidepressivum (TZA), einem Triptan, einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, einem Arzneimittel, das das Serotonin-Neurotransmittersystem beeinflusst (z. B. Mirtazapin, Trazodon, Tramadol), oder einem Monoaminoxidase-Inhibitor (MAOI), kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potentiell lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen ist bekannt, dass Cytochrom P450 (CYP)3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin spielen (dieser wird dann sukzessiv 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 Valoron N retard erhielten und unter Dauerantikoagulation mit Phenprocoumon standen, ein Abfall des Quick-Werts beobachtet. Deshalb sollten die Kontrollen der Prothrombinzeit in der Anfangszeit und bei Beendigung der Behandlung mit Valoron N retard engmaschig erfolgen, um, wenn nötig, die Phenprocoumon-Dosis entsprechend anpassen zu können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Valoron N retard sollte während der Schwangerschaft nur nach strengster Nutzen-Risik

ko-Abschätzung gegeben werden, da keine Erfahrungen am Menschen vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Tilidin/ Naloxon in die Muttermilch übergeht. Ist in der Stillzeit eine Behandlung unbedingt erforderlich, sollte abgestellt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tilidin/ Naloxon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Tilidin/ Naloxon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen der Behandlung überwiegt aufgrund des klinischen Zustands der Mutter die potenziellen Risiken für den Fetus.

Stillzeit

Es wurde nachgewiesen, dass Tilidin in die Muttermilch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tilidin/ Naloxon unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Tilidin/ Naloxon auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die männliche und weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Valoron N retard 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 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: zu Behandlungsbeginn Übelkeit und Erbrechen, die bei weiterer Behandlung nur noch häufig bis gelegentlich oder selten vorkommen

Häufig: Diarrhoe, 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.

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 Valoron N retard 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 Gifentfernung durch Magenspülung, Resorptionsverminderung durch Kohlegabe, Kreislaufstabilisierung durch Elektrolytinfusionen sowie Verbesserung der Atemfunktion durch Sauerstoffinhalationen 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 Opioid- und

einem Opioidantagonisten, ATC-Code: N02AX01

Tilidin ist ein Prodrug mit schwacher Opioidwirkung. Die eigentliche Wirksubstanz ist Nortilidin.

Naloxon ist ein reiner Opioidantagonist 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 Entzugssyndrom 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 Bisnortilidin metabolisiert. Naloxon wird zu dem sehr schwach pharmakologisch wirksamen Beta-Naloxol metabolisiert, beides wird glukuronidiert.

Aufgrund einer Studie an menschlichen Lebermikrosomen ist bekannt, dass CYP3A4 und CYP2C19 offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Tilidin in den wirksameren aktiven Metaboliten Nortilidin spielen (dieser wird dann sukzessiv in den inaktiven Metaboliten Bisnortilidin 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 Fäzes.

Nierenfunktionsstörungen können nicht zur Kumulation pharmakologisch aktiver Metaboliten führen.

Die apparente Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$ app.) des retardierten Präparats beträgt 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 unter Umständen 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 solcher Patienten mit Valoron N retard in Frage stellt.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1995 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (randomisiert, cross-over) an 18 männlichen Probanden ergab nach Gabe von zweimal eine Retardtablette Valoron N retard 100/8 mg im Vergleich zur viermaligen Gabe einer Lösung mit 50 mg Tilidinhydrochlorid plus Naloxon als Referenzpräparat (entsprechend jeweils 176,5 mg Tilidin) am 3. Tag im Steady State folgende Werte:

Siehe Tabelle und Abbildungen auf Seite 4

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Tilidin (-hydrochlorid oder -phosphat) und Tilidinphosphat plus Naloxonhydrochlorid 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.

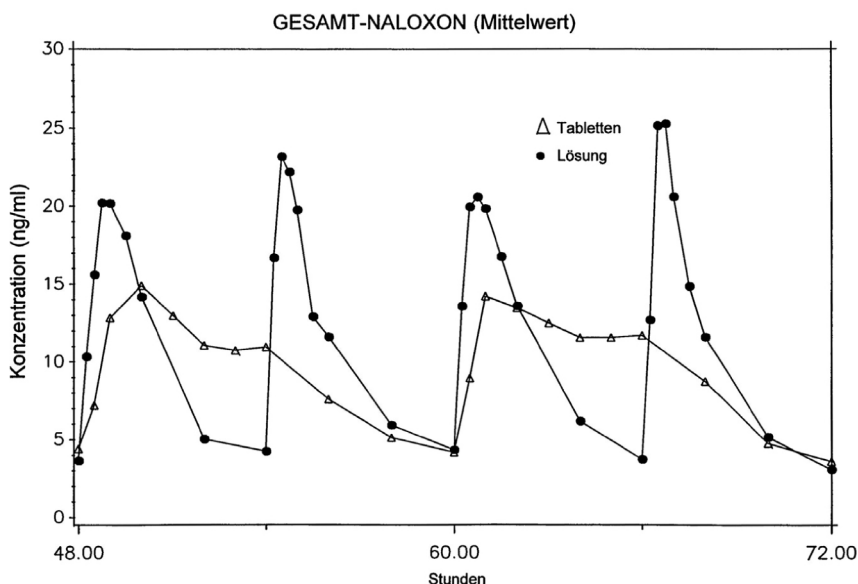
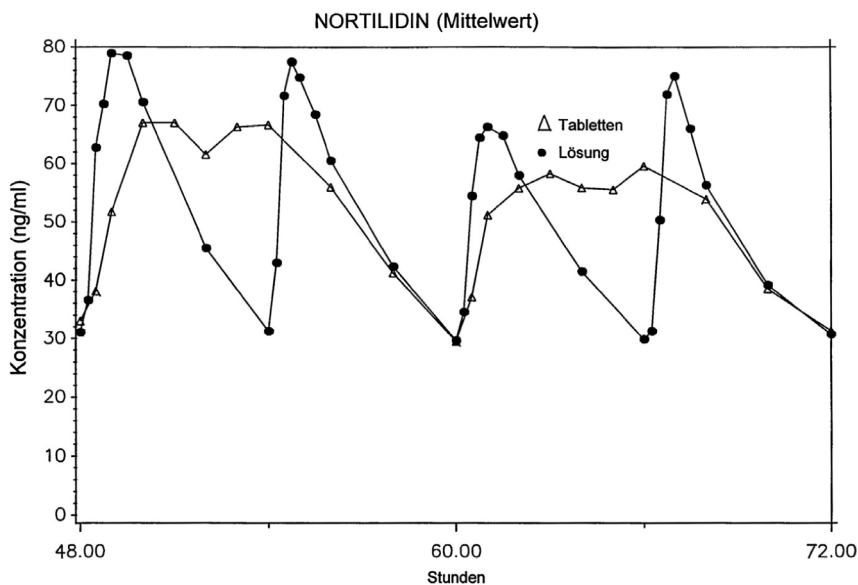
Chronische Toxizität

Nagetiere und Hunde wurden 6 Monate lang mit einer Kombination von Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid behan-

Nortilidin	Testpräparat	Referenzpräparat
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	84,0 \pm 20,1	98,9 \pm 23,9
$t_{max,ss}$ (h)	4,72 \pm 2,02	0,86 \pm 0,36
AUC_{48-72} (h \times ng/ml)	1309 \pm 320	1248 \pm 334
Naloxon (gesamt)	Testpräparat	Referenzpräparat
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	20,2 \pm 7,6	31,5 \pm 9,2
$t_{max,ss}$ (h)	3,66 \pm 2,3	0,58 \pm 0,17
AUC_{48-72} (h \times ng/ml)	241,9 \pm 75	260 \pm 80

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zum Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



delt. Bei Nagern traten in hohen Dosen (≥ 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, Emesis, Ataxie, Diarrhoe und Sedierung.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial
 Untersuchungen zur Mutagenität von Tilidinhydrochlorid im Ames-Test und in einer Zytogenetikstudie an Knochenmarkszellen von Ratten verliefen negativ. Weiterhin waren Naloxonhydrochlorid ebenso wie die Kombination von Tilidinhydrochlorid und Naloxonhydrochlorid unauffällig in den umfassenden Mutagenitätsprüfungen.

Untersuchungen zum kanzerogenen 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 Tilidinhydrochlorid an Ratten ergab sich keine Beeinflussung der Fertilität.

Studien zur Reproduktionstoxizität mit Tilidin (Teratologie beim Kaninchen, Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung bei der Ratte, Fertilitätsstudie bei der Ratte) gaben bei Dosen von 25, 50 und 100 mg/kg keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität oder Wirkungen auf die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimeticon, Ethylcellulose, Glycerol(mono,tri)docosanoat, Hexadecan-1-ol, Hyetellose, Lactose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, hydriertes Rizinusöl, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 3 Monate

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25°C lagern.

Die Packung enthält eine Kapsel mit Trockenmittel zur Verringerung der Luftfeuchtigkeit in der Glasflasche.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Braunglas mit kindergesichertem Verschluss

Unter leichtem Druck nach unten kann der kindergesicherte Verschluss aufgeschraubt werden.

Packungen mit 10, 20, 30, 50 und 100 Retardtabletten
 Klinikpackungen mit 300 (10 x 30) Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 0800 8535555
 Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Valoron N retard 50/4 mg: 40042.00.00
 Valoron N retard 100/8 mg: 40042.01.00
 Valoron N retard 150/12 mg: 40042.02.00
 Valoron N retard 200/16 mg: 46353.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
 Valoron N retard 50/4 mg: 15.12.1997
 Valoron N retard 100/8 mg: 15.12.1997
 Valoron N retard 150/12 mg: 15.12.1997
 Valoron N retard 200/16 mg: 25.01.2001



10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Angaben

Valoron N retard dient der Behandlung von starken und sehr starken, lang anhaltenden und chronischen Schmerzen. Ein wesentlicher Vorteil von Valoron N retard liegt in einer über 12 Stunden dauernden schmerzstillenden Wirkung, die eine kontinuierliche Schmerzfreiheit bei einer zweimal täglichen Einnahme möglich macht.

Valoron N retard verursacht in den empfohlenen Dosen (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 den schnell wirksamen Valoron N, Tropfen zum Einnehmen, Lösung empfehlenswert.

Von Valoron N, Tropfen zum Einnehmen, Lösung kann für die Dauertherapie auf Valoron N retard gewechselt werden.

Siehe Umrechnungstabelle

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

Das in Valoron N retard enthaltene Naloxon ist bei bestimmungsgemäßem therapeutischem Gebrauch ohne Einfluss auf die Wirkung des Präparats.

Umrechnungstabelle Valoron N retard – Tagesdosierungen

Tilidin-HCl in mg	Valoron N Lösung	Valoron N retard Dosierung
100	zweimal 20 Tropfen zweimal 10 Tropfen	zweimal 1 Retardtablette Valoron N retard 50/4 mg
200	viermal 20 Tropfen	zweimal 1 Retardtablette Valoron N retard 100/8 mg
300	sechsmal 20 Tropfen dreimal 40 Tropfen	zweimal 1 Retardtablette Valoron N retard 150/12 mg
400	viermal 40 Tropfen	zweimal 1 Retardtablette Valoron N retard 200/16 mg
600	sechsmal 40 Tropfen	zweimal 2 Retardtabletten Valoron N retard 150/12 mg

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt