

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diliban 37,5 mg/325 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 37,5 mg Tramadolhydrochlorid und 325 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, längliche Tabletten mit Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diliban Tabletten sind angezeigt zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen.

Die Anwendung von Dilban Tabletten soll auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe Abschnitt 5.1).

Diliban wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anwendung von Diliban Tabletten soll auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern.

Die Dosierung sollte individuell an die Stärke der Schmerzen und das Schmerzempfinden des Patienten angepasst werden. Generell soll die niedrigste effektive Dosis zur Schmerzlinderung gewählt werden.

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Eine Initialdosis von 2 Tabletten Diliban (entsprechend 75 mg Tramadol und 650 mg Paracetamol) wird empfohlen. Nach Bedarf können weitere Dosen eingenommen werden, wobei 8 Tabletten (entsprechend 300 mg Tramadol und 2600 mg Paracetamol) pro Tag nicht überschritten werden dürfen.

Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden sollte nicht unterschritten werden.

Diliban soll unter keinen Umständen länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung eine wiederholte

oder länger dauernde Schmerzbehandlung mit Diliban Tabletten erforderlich ist, soll eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (wenn möglich mit Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Kinder

Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Diliban Tabletten sind für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt worden. Eine Behandlung wird für Kinder unter 12 Jahren daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist normalerweise keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten über 75 Jahren kann die Eliminationszeit verlängert sein. Daher ist das Dosisintervall falls notwendig entsprechend den Bedürfnissen des Patienten zu erhöhen.

Niereninsuffizienz/Dialyse

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Deshalb wird die Anwendung von Diliban Tabletten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) nicht empfohlen. Bei mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min) soll das Dosisintervall auf 12 Stunden erhöht werden. Da Tramadol durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur sehr langsam entfernt wird, ist es normalerweise zur Aufrechterhaltung der Analgesie nicht nötig, eine Einnahme nach der Dialyse vorzunehmen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Diliban darf aufgrund des Paracetamol-Gehalts bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Im Falle mäßig schwerer Leberfunktionsstörungen soll eine Verlängerung des Dosisintervalls sorgfältig erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tramadol, Paracetamol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirkenden Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka.
- Diliban darf nicht angewendet werden bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer erhalten oder innerhalb der vergangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwerwiegende Leberfunktionsstörungen.
- 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:
Die Maximaldosis von 8 Tabletten Diliban darf 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 Präparate zu verzichten, die Paracetamol (auch frei verkäuflich) oder Tramadolhydrochlorid enthalten.
- Bei schwerwiegender renal Insuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) wird Diliban nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung darf Diliban nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer Alkohol-geschädigter

Leber ist die Gefahr einer Paracetamol-Überdosierung erhöht. Bei mäßig schweren Störungen sollte eine Verlängerung des Dosisintervalls sorgfältig erwogen werden.

- Bei schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz wird Diliban 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 Krampfschwelle-senkenden Arzneimitteln behandelt wurden, insbesondere mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyclischen 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 Diliban Tabletten behandelt werden. Für Patienten mit nicht therapeutisch kontrollierter Epilepsie ist Diliban kontraindiziert. 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).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es können sich eine Toleranz sowie eine mentale und physische Abhängigkeit entwickeln, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung. Die klinische Notwendigkeit einer analgetischen Behandlung soll regelmäßig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Opioid abhängigen Patienten und bei Patienten mit Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte, soll die Behandlung nur über einen kurzen Zeitraum und unter ärztlicher Aufsicht stattfinden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Diliban Tabletten 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.

Entzugserscheinungen, ähnlich denen, die während eines Opiatentzugs auftreten, können auch bei therapeutischen Dosen und bei kurzzeitiger Behandlung vorkommen (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.

In einer Studie wurde darüber berichtet, dass Tramadol während einer Allgemeinanästhesie mit Enfluran und Distickstoffoxid zu verstärkter intra-operativer Rückerinnerung geführt hat. Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Anwendung von Tramadol während einer flachen Anästhesie vermieden werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Diliban und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln 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 Diliban zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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 verschriebenen Dosen 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 %

Postoperative Anwendung bei Kindern

In der veröffentlichten Literatur wurde darüber berichtet, dass postoperativ angewendetes 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.

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, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.
- **Selektiven MAO-A-Hemmern**
Aufgrund der Erfahrung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern:
Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.
- **Selektiven MAO-B-Hemmern**
Zentrale Erregungssymptome, die an ein Serotonin-Syndrom erinnern: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, 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.
Der Konsum von alkoholischen Getränken und die Einnahme von alkoholhaltigen Arzneimitteln soll vermieden werden.
- **Carbamazepin und andere Enzym-induzierende Substanzen**
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:

- Die Resorptionsgeschwindigkeit von Paracetamol kann durch Metoclopramid oder Domperidon gesteigert und die Resorption durch Cholestyramin verringert werden.
- Tramadol kann Krämpfe auslösen und bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyclischen Antidepressiva, Antipsychotika und anderen Arzneimitteln die die Krampfschwelle senken (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol) das Potential Krämpfe auszulösen erhöhen.
- Die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln, wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), MAO-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3), trizyclischen Antidepressiva und Mirtazapin kann zu einer Serotoninvergiftung führen. Die Wahrscheinlichkeit für ein Serotonin Syndrom ist groß wenn eines der folgenden Symptome beobachtet wurde:
 - spontaner Klonus
 - induzierbar oder okulärer Klonus mit Unruhe oder Schwitzen
 - Tremor und Hyperreflexie
 - Hypertonie und Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ und induzierbarer oder okulärer Klonus.
 Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt normalerweise zu einer schnellen Besserung. Die Behandlung hängt von der Art und Schwere der Symptome ab.
- **Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:**
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Andere zentral dämpfende Arzneimittel**, z.B.: andere Opioide (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), Barbiturate, andere Anxiolytika, Schlafmittel, sedativ wirkende Antidepressiva, sedativ wirkende Antihistaminika, Neuroleptika, zentral wirkende Antihypertensiva, Thalidomid und Baclofen:
Verstärkung der zentralen Dämpfung und/oder erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.
- Aufgrund von Berichten über erhöhte INR (International Normalised Ratio) mit schweren Blutungen und Ekchymosen bei einigen Patienten ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Cumarin Vorsicht angebracht und wenn medizinisch angezeigt, soll bei gleichzeitiger Anwendung von Diliban Tabletten und Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) die Prothrombinzeit regelmäßig überprüft werden.
- Andere CYP 3A4-hemmende Substanzen wie z.B. Ketoconazol und Erythromycin können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als wahrscheinlich auch den des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht untersucht worden.
- In einer begrenzten Anzahl von Studien wurde beobachtet, dass die prä- oder postoperative Anwendung des antiemetischen 5-HT₃ Antagonisten Ondansetron den Tramadol Bedarf bei Patienten mit postoperativem Schmerz erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Da es sich bei Diliban Tabletten um eine fixe Kombination von Wirkstoffen mit Tramadol handelt, soll 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:

Tramadol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da nicht genügend Daten vorliegen, um die Sicherheit von Tramadol bei Schwangeren zu beurteilen. Tramadol beeinflusst – 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 Diliban Tabletten um eine fixe Kombination von Wirkstoffen mit Tramadol handelt, soll das Arzneimittel nicht während der Stillzeit eingenommen werden.

Angaben zu Paracetamol:

Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in klinisch bedeutsamer Menge. Verfügbare Literaturdaten sprechen nicht für eine Kontraindikation von Paracetamol bei stillenden Müttern, wenn das Arzneimittel Paracetamol als einzigen Wirkstoff enthält.

Angaben zu Tramadol:

Ca. 0,1 % der an die Mutter verabreichten Tramadol-Dosis gehen in die Muttermilch über. Im Zeitraum unmittelbar nach der Geburt entspricht dies bei einer maternalen oralen Tagesdosis von bis zu 400 mg einer mittleren vom gestillten Säugling aufgenommenen Tramadol-Menge von 3 % der maternalen, an das Körpergewicht angepassten Dosierung. Tramadol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ sollte während der Behandlung mit Tramadol nicht gestillt werden. Nach einer einmaligen Gabe von Tramadol ist es im Allgemeinen nicht notwendig, das Stillen zu unterbrechen.

Fertilität:

Post-Marketing-Beobachtungen lassen nicht auf einen Effekt von Tramadol auf die Fertilität schließen. Tierstudien lassen nicht auf einen Effekt von Tramadol auf die Fertilität schließen. Mit der Kombination von Tramadol und Paracetamol wurde keine Fertilitätsstudie durchgeführt.

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

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

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Organen und Häufigkeitsgraden (innerhalb der Häufigkeitsgruppen nach absteigendem Schweregrad) gegliedert unter Berücksichtigung folgender Definition:

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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Verwirrtheit, Stimmungsänderungen, Angstzustände, Nervosität, Euphorie, Schlafstörungen.

Gelegentlich: Depression, Halluzinationen, Albträume, Amnesie.

Selten: Delirium, Arzneimittelabhängigkeit.

Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen

Sehr selten: Arzneimittelmissbrauch.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Schwindel, Schläfrigkeit.

Häufig: Kopfschmerzen, Zittern.

Gelegentlich: unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesien.

Selten: Ataxie, Krampfanfälle, Synkope, Sprechstörung.

Augenerkrankungen:

Selten: verschwommene Sicht, Miosis, Mydriasis.

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen:

Gelegentlich Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie.

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Hypertonie, Hitzewallungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Obstipation, trockener Mund, Diarrhoe, Unterleibschmerzen, Dyspepsie, Blähungen.

Gelegentlich: Dysphagie, Blutstuhl.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: erhöhte Leber-Transaminasen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: Hypoglykämie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Schwitzen, Pruritus.

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Hautausschläge, Urtikaria).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Albuminurie, Miktionsstörungen (Dysurie und Harnretention).

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

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: Allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmen, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.
- Selten: 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 traten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene 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 einer Entzugsreaktion, ähnlich der bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Andere Symptome, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadolhydrochlorid 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. Verschiedene Berichte deuten darauf hin, dass Paracetamol zusammen mit Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) angewendet, Hypoprothrombinämie hervorrufen kann. In anderen Studien wurde keine Änderung der Prothrombinzeit gefunden.
- Sehr selten: schwerwiegenden Hautreaktionen.

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 über das nationale Meldesystem (Adresse siehe unten*) anzuzeigen.

* Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Diliban ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen. Der Verlauf einer Überdosierung kann Zeichen 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-Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zu Koma, Krämpfen und Atemdepression bis hin zu Atemlähmung zu rechnen.

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 Unterleibschmerzen. Leberschädigungen können 12 bis 48 Stunden nach Einnahme in Erscheinung treten. Anomalien des Glucose-Stoffwechsels und metabolische Azidose können auftreten. Bei schwerer Intoxikation kann Lebersversagen 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.
- Leberfunktionstests sollten zu Beginn (der Überdosierung) 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 provoziertes 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 Diliban Tabletten 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-Normogramms) 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: Andere Opioide, Tramadol, Kombinationsarzneimittel,
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.

Diliban 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 als die von Paracetamol (und seine Halbwertszeit ist länger).

Nach einmaliger oraler Anwendung einer Tablette Diliban (37,5 mg/325 mg) werden maximale Plasmakonzentrationen von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 4,2 μ g/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 oraler Anwendung von Diliban wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Kinetik-Parameter der Wirkstoffe im Vergleich zur Anwendung der einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

Resorption:

Das razemische Tramadol wird nach oraler Anwendung 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 oraler Gabe von Diliban Tabletten 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 orale Anwendung von Diliban Tabletten mit Nahrungsmitteln hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Peak-Konzentrationen im Plasma oder das Ausmaß der Resorption von

Tramadol oder Paracetamol; Diliban Tabletten können deshalb unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung:

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40 \text{ l}$). 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.

Biotransformation:

Tramadol wird nach oraler Gabe in erheblichem Umfang metabolisiert. Ca. 30% der Dosis wird 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.

Die Hemmung einer oder beider Arten der Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6, die an der Biotransformation von Tramadol beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seinem aktiven Metaboliten beeinflussen.

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über 2 Hauptbiotransformationswege metabolisiert: Konjugation mit aktivierter Glucuronsäure und aktiviertem Sulfat. Der letztgenannte Abbau-Weg 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

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Mit der fixen Kombination aus Tramadol und Paracetamol wurden keine präklinischen Studien zur Beurteilung der Kanzerogenität, Mutagenität oder zur Beeinflussung der Fertilität durchgeführt. An Ratten wurden nach oraler Gabe der Kombination Tramadol/Paracetamol keine wirkstoffbezogenen teratogenen Effekte beobachtet.

Für die Kombination Tramadol/Paracetamol wurden an Ratten bei maternal-toxischen Dosierungen, (50/434 mg/kg Tramadol/Paracetamol) d.h. bei der 8,3-fachen maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen, Embryotoxizität und Fetotoxizität nachgewiesen. Teratogene Wirkungen wurden bei dieser

Dosis nicht beobachtet. Die Embryo- und Fetaltoxizität zeigte sich in einem geringeren Gewicht der Feten und einer größeren Anzahl an überzähligen Rippen. Geringere Dosierungen (10/87 und 25/217 mg/kg Tramadol/Paracetamol) mit geringerer maternal-toxischer Wirkung hatten keine toxischen Effekte auf Embryo und Fetus.

In klassischen Mutagenitätstests zeigte sich kein für den Menschen potenziell toxisches Risiko von Tramadol.

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

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen, maternal-toxischen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und Neonatalmortalität. Fertilität, Reproduktionsleistung und Entwicklung der Nachkommen waren nicht betroffen. Tramadol überwindet die Plazentaschranke. Nach oraler Gabe von Tramadol in Dosen bis 50 mg/kg an männliche und bis 75 mg/kg an weibliche Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Umfangreiche Untersuchungen 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 ein bedeutsames tumorerzeugendes Potenzial von Paracetamol bei nicht hepatotoxischen Dosen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Povidon K 29/32
- Magensiumstearat
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Natrium-Kartoffelstärke-Glykolat (Typ A)
- Maisquellstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Diliban Tabletten sind in Aluminium/Polyethylen-Folienstreifen oder Aluminium/PVC-PVDC-Blister Streifen verpackt.

Packungen mit 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gebro Pharma GmbH
A-6391 Fieberbrunn

8. ZULASSUNGSNUMMER

137920

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.09.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe auf Rezept, wiederholte Abgabe verboten, apothekenpflichtig