

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**


1 Filmtablette enthält 37,5 mg Tramadolhydrochlorid und 325 mg Paracetamol

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 1,878 mg Lactose-Monohydrat (= 1,784 mg Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Blassgelbe Filmtabletten, gekennzeichnet mit dem Hersteller-Logo  auf einer Seite und 'T5' auf der anderen Seite.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sind angezeigt zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen.

Die Anwendung von Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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).

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung:

Die Anwendung von Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sollte 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 einzelnen Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzstillung ausreichende Dosis gewählt werden. Tagesdosen von insgesamt 8 Filmtabletten pro Tag (entsprechend 300 mg Tramadol und 2600 mg Paracetamol) dürfen nicht überschritten werden. Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden darf nicht unterschritten werden.

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter):

Eine Initialdosis von 2 Tabletten Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 darf nicht unterschritten werden.

Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sollten unter keinen Umständen länger als therapeutisch unbedingt

notwendig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Wenn aufgrund Art und Schwere der Erkrankung eine wiederholte oder länger dauernde Schmerzbehandlung mit Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (wenn möglich mit Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

#### Kinder und Jugendliche:

Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sind für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt worden. Eine Behandlung wird für Kinder unter 12 Jahren 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, falls notwendig, das Dosierungsintervall entsprechend dem Bedarf des Patienten verlängert werden.

#### Niereninsuffizienz/Dialyse:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf in Betracht gezogen werden.

#### Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sollten wegen des Paracetamolgehalts nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirkenden Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka,
- Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer erhalten oder innerhalb der vergangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen),
- schwerwiegende Leberfunktionsstörungen,
- therapeutisch nicht kontrollierte Epilepsie (siehe 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Warnhinweise:

Für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Die Maximaldosis von 8 Tabletten Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 renalder Insuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) werden Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten nicht empfohlen.

Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung dürfen Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 werden Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 Krampfschwellen-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 Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Es können sich Toleranzen, physische und/oder psychische Abhängigkeiten, auch bei therapeutischen Dosen entwickeln. Die klinische Notwendigkeit einer analgetischen Behandlung sollte regelmäßig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Opioid abhängigen Patienten und bei Patienten mit Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte, sollte die Behandlung nur über einen kurzen Zeitraum und unter ärztlicher Aufsicht stattfinden. Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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). Entzugserscheinungen können durch allmähliche Reduzierung der Dosis zum Zeitpunkt des Absetzens, besonders nach langen Behandlungszeiten, vermieden werden. 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 intra-operativer Rückerinnerung geführt hat. Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Anwendung von Tramadol während einer flachen Anästhesie vermieden werden.

Zaldiar 37,5 mg/325 mg - Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose- Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### **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, Verwirrtheit, sogar Koma.

#### *Selektiven MAO-A-Hemmern*

Aufgrund der Erfahrung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern:

Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Hyperhidrose, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.

#### *Selektiven MAO-B-Hemmern*

Zentrale Erregungssymptome, die an ein Serotonin-Syndrom erinnern: Diarrhoe, Tachykardie, Hyperhidrose, 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.

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 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:

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 serotoninergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom verursachen. Ein Serotoninsyndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:

- Spontaner Klonus
- Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis
- Tremor und Hyperreflexie
- Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur > 38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus

Ein Absetzen der serotoninergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome.

Andere Opioide (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), Benzodiazepine und Barbiturate:

Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.

Andere zentral dämpfende Arzneimittel, z. B. andere Opioide (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), Barbiturate, Benzodiazepine, 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.

Aufgrund von Berichten über erhöhte INR (International Normalised Ratio) sollte, wenn medizinisch angezeigt, bei gleichzeitiger Anwendung von Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten und Warfarin-artigen Verbindungen die Prothrombinzeit regelmäßig überprüft werden.

In einer begrenzten Anzahl von Studien wurde beobachtet, dass die prä- oder postoperative Anwendung des antiemetischen 5-HT<sub>3</sub> Antagonisten Ondansetron den Tramadolbedarf bei Patienten mit postoperativem Schmerz erhöht.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft:**

Da es sich bei Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten um eine fixe Kombination von Wirkstoffen mit Tramadol handelt, darf das Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Angaben zu Paracetamol:

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien haben keine ungünstigen Wirkungen von Paracetamol in empfohlener Dosierung bei Schwangeren aufgezeigt.

##### 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 Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten um eine fixe Kombination von Wirkstoffen mit Tramadol handelt, sollte 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:

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 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**

Anwendungsbeobachtungen geben 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 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 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:	$\geq 1/10$
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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Hypertonie, Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie.

### Augenerkrankungen:

Selten: verschwommene Sicht, Miosis, Mydriasis.

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit.  
Häufig: Erbrechen, Obstipation, trockener Mund, Diarrhoe,  
Unterleibschmerzen, Dyspepsie, Blähungen.  
Gelegentlich: Dysphagie, Blutstuhl.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb.

### Untersuchungen:

Gelegentlich: Erhöhte Transaminasen

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: Hypoglykämie

### Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems:

Sehr häufig: Schwindel, Schläfrigkeit.  
Häufig: Kopfschmerzen, Zittern.  
Gelegentlich: unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesien, Amnesie  
Selten: Ataxie, Krampfanfälle, Synkope, Sprechstörung

### Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Verwirrtheit, Stimmungsänderungen (Angstzustände,  
Nervosität, euphorische Stimmung), Schlafstörungen.  
Gelegentlich: Depression, Halluzinationen, Albträume  
Selten: Delirium, Arzneimittelabhängigkeit.

### Ergebnisse von Anwendungsbeobachtungen

Sehr selten: Arzneimittelmisbrauch.

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Albuminurie, Miktionsstörungen (Dysurie und Harnretention).

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:**

Gelegentlich: Dyspnoe.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Häufig: Schwitzen, Pruritus.

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Hautausschläge, 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 ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ): Allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmen, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

Selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ): 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 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 Entzugssyndroms, 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. Ein Kausalzusammenhang mit Paracetamol wurde aber nicht hergestellt.

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 seltene Fälle von schwerwiegenden Hautreaktionen wurden berichtet.

**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

#### 4.9 Überdosierung

Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmdoubletten 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 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.
- 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 Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmdoubletten 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  $\geq 150$  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: Opioid in Kombination mit Nicht-opioiden Analgetika; Tramadol und Paracetamol

ATC Code: N02A J 13

Analgetika

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Tramadol ist ein nicht-selektiver reiner Agonist an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioid-Rezeptoren mit einer größeren Affinität zu  $\mu$ -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.

Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 Filmtablette Zaldiar (37,5 mg/325 mg) werden maximale Plasmakonzentrationen von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 4,2  $\mu$ 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 Zaldiar wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Kinetik-Parameter der Wirkstoffe im Vergleich zur Anwendung der einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

#### *Resorption:*

Das racemische 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 Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten 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 Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten mit Nahrungsmitteln hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Peak-Konzentrationen im Plasma oder das Ausmaß der Resorption von Tramadol oder Paracetamol; Zaldiar 37,5 mg/325 mg- Filmtabletten 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.

#### *Metabolismus:*

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.

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über 2 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 Gluthathion 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 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 Fetalttoxizität 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 potentiell 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. Die männliche und weibliche Fertilität wurde nicht beeinträchtigt.

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.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Cellulosepulver  
vorverkleisterte Stärke  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Maisstärke  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Lactosemonohydrat  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 6000  
Eisenoxid gelb (E 172)  
Propylenglykol  
Talk

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre in Papier/PET/Aluminium-PVC-Blisterpackungen

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Zaldiar 37,5 mg/325 mg Filmtabletten sind in Papier/PET/Aluminium-PVC-Blisterstreifen verpackt.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Grünenthal Ges.m.b.H.

Campus 21, Liebermannstraße A01/501

A-2345 Brunn am Gebirge

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-25827

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

04. 05. 2005 / 05.04.2012

### **10. STAND DER INFORMATION**

März 2017

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

S1, apothekenpflichtig