

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tradolan-Tropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (24 Tropfen bzw. 8 Hübe) enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen

Klare, farblose bis leicht bräunliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.

Tradolan-Tropfen werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist auf die Intensität der Schmerzen und die Empfindlichkeit des Patienten abzustimmen. Generell ist die niedrigste effektive Dosis zur Erreichung der Schmerzfreiheit zu wählen.

Tagesdosen von 400 mg Tramadolhydrochlorid sollen nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

Zur Minimierung vorübergehender unerwünschter Wirkungen wird eine langsame Dosistitration empfohlen. Die passende Dosis ist jene, die ausreichende Analgesie über das gesamte Dosierintervall bewirkt und keine oder zumindest erträgliche Nebenwirkungen hervorruft.

Tradolan-Tropfen werden in Form eines Tropfbehältnisses bzw. als Flasche mit Dosierpumpe zur Verfügung gestellt. Bitte beachten Sie, dass 1 Hub der Dosierpumpe nicht 1 Tropfen aus dem Tropfbehältnis entspricht. Nähere Angaben entnehmen Sie bitte untenstehender Tabelle:

Volle Hübe der Dosierpumpe	Tramadolhydrochlorid	Entsprechende Tropfenanzahl
1 Hub	12,5 mg	3 Tropfen
2 Hübe	25 mg	6 Tropfen
3 Hübe	37,5 mg	9 Tropfen
4 Hübe	50 mg	12 Tropfen
5 Hübe	62,5 mg	15 Tropfen
6 Hübe	75 mg	18 Tropfen
7 Hübe	87,5 mg	21 Tropfen
8 Hübe	100 mg	24 Tropfen

Soweit nicht anders verordnet, ist Tradolan wie folgt zu dosieren:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die übliche Dosis beträgt 50 bis 100 mg Tramadolhydrochlorid alle 4 bis 6 Stunden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei mäßig starken Schmerzen sind 50 mg Tramadolhydrochlorid (12 Tropfen bzw. 4 Hübe) zu verabreichen.

Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, können weitere 50 mg verabreicht werden.

Bei schweren Schmerzzuständen können 100 mg Tramadolhydrochlorid (24 Tropfen bzw. 8 Hübe) als Initialdosis verabreicht werden.

Kinder ab 1 Jahr

Tradolan-Tropfen sind für Kleinkinder unter 1 Jahr nicht geeignet.

Die übliche Dosis für Kleinkinder und Kinder ab 1 Jahr beträgt 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid/kg Körpergewicht.

Bei einer Einzeldosis von 1 Hub (= 3 Tropfen) für ein 10 kg schweres Kind entspricht dies einer Dosierung von etwa 1,25 mg/kg Körpergewicht.

Tagesdosen von 8 mg Tramadolhydrochlorid/kg Körpergewicht bzw. 400 mg Tramadolhydrochlorid (je nachdem welche Dosis geringer ist) sollen nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Anleitung zur körperlsgewichtsbezogenen Dosierung bei Kindern über 1 Jahr:

Ungefähres Alter	[kg]	Tropfen für 1-2 mg/kg (1 Tropfen \cong ca. 4,2 mg)		\cong ca. [mg]
		rechnerisch	dosierbar	real dosiert
1 Jahr	10	2,4 bis 4,8	3 bis 4	12,5 bis 16,7
3 Jahre	15	3,6 bis 7,2	4 bis 7	16,7 bis 29,2
6 Jahre	20	4,8 bis 9,6	5 bis 9	20,8 bis 37,5
9 Jahre	30	7,2 bis 14,4	8 bis 14	33,3 bis 58,3
11 Jahre	45	10,8 bis 21,6	11 bis 21	45,8 bis 87,5

Es ist zu beachten, dass bei einer Dosierung mit der Dosierpumpe die minimale Einzeldosis etwa 12,5 mg Tramadolhydrochlorid = 1 Hub beträgt. Daher ist die Dosierung mittels Dosierpumpe bei einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht erst ab einem Gewicht von 12,5 kg und bei einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht erst ab einem Gewicht von etwa 6 kg möglich.

Ältere Patienten

Bei Patienten bis 75 Jahre ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten über 75 Jahre kann die Elimination von Tramadol verlangsamt sein. Daher ist das Dosisintervall falls notwendig entsprechend den Bedürfnissen des Patienten zu verlängern.

Niereninsuffizienz/Dialyse und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist die Ausscheidung von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten hat eine Verlängerung des Dosisintervalls gemäß den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig abgewogen zu werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tradolan-Tropfen sind mit etwas Flüssigkeit oder auf einem Würfelzucker, unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

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

Dauer der Anwendung

Tramadol darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung erfordern, hat in kurzen Abständen eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung zu erfolgen (ggfs. durch Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

4.3 Gegenanzeigen

Tradolan-Tropfen dürfen nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei akuten Vergiftungen durch Alkohol, Schlafmittel, Analgetika, Opioide oder andere Psychopharmaka.
- bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) erhalten bzw. innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten mit Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
- zur Behandlung bei Drogenentzug oder zur Drogensubstitution.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Opioid-abhängigen Patienten, Patienten mit einer Kopfverletzung, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.

Bei Patienten, die auf Opioide empfindlich reagieren bzw. in der Vergangenheit bereits empfindlich auf Opioide reagiert haben, soll das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen 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 Tramadol zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden und die Behandlungsdauer soll so kurz wie möglich sein.

Die Patienten müssen 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).

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Atemdepression oder wenn ZNS-hemmende Arzneimittel zur Begleitmedikation gehören (siehe Abschnitt 4.5) oder die empfohlene Dosis wesentlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), da die Möglichkeit einer Atemdepression in solchen Situationen nicht ausgeschlossen werden kann.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Bei Patienten, die mit Tramadol in der empfohlenen Dosierung behandelt wurden, ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen mit Tramadol bestehen, die über die empfohlene Tagesdosis (400 mg) hinausgehen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen, kann Tramadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, dürfen nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

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 häufig 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:

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

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, muss mit extremer Vorsicht vorgegangen werden, und es hat eine engmaschige Überwachung auf Symptome einer Opioid-Toxizität, **einschließlich** Atemdepression, zu 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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Tradolan-Tropfen können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Tradolan-Tropfen kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Tradolan-Tropfen kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht. Vor Beginn der Behandlung mit Tradolan-Tropfen und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen. Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Tramadol eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

Nebenniereninsuffizienz

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

Serotoninsyndrom

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

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

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

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramadol darf nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmern behandelt wurden, wurden lebensbedrohende Wechselwirkungen gesehen, die das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern können während der Behandlung mit Tramadol nicht ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Substanzen, die ebenfalls dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Untersuchungen nicht mit klinisch relevanten Wechselwirkungen zu rechnen. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

Tramadol kann Krämpfe auslösen und das Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika und anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol), für das Auslösen von Krämpfen erhöhen.

Die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt normalerweise zu einer schnellen Besserung. Die Behandlung hängt von der Art und Schwere der Symptome ab.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) sind die Patienten sorgfältig zu überwachen, da bei einigen Patienten erhöhte INR-Werte, in Zusammenhang mit starken Blutungen und Ekchymosen, beobachtet wurden.

Andere CYP3A4-hemmende Substanzen, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als auch möglicherweise den aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Für die opioide Aktivität benötigt Tramadol eine Aktivierung über den CYP2D6-Metabolismus. Arzneimittel, welche CYP2D6 hemmen, können die Wirksamkeit von Tramadol verringern.

In einer begrenzten Anzahl an Studien steigerte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron den Tramadol-Bedarf bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen 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 ist zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf Organentwicklung, Knochenwachstum und Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Tramadol überwindet die Plazenta. Über die Sicherheit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Beweise vor. Deshalb soll Tramadol nicht an schwangere Frauen verabreicht werden.

Tramadol beeinflusst – vor oder während der Geburt gegeben – nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Beim Neugeborenen kann es zu in der Regel klinisch nicht relevanten Veränderungen der Atemfrequenz führen. Anhaltender Gebrauch während der Schwangerschaft kann zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

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 soll daher während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ soll 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

Anwendungsbeobachtungen weisen nicht auf Wirkungen von Tramadol auf die Fertilität hin. Tierstudien zeigten keine Wirkungen von Tramadol auf die Fertilität.

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

Tramadol kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Auswirkungen wie Benommenheit und Schwindel hervorrufen und daher das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen psychotrop wirkenden Substanzen.

4.8 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen treten bei jeweils über 10% der Patienten Übelkeit und Schwindel auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen (z.B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, Angioödem) und Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitveränderungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Ängstlichkeit und Alpträume

Nach Anwendung von Tramadol können psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen). Es kann zu einer Arzneimittelabhängigkeit kommen.

Symptome einer Arzneimittelentzugsreaktion, ähnlich der bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Andere Symptome, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadol beobachtet wurden, sind: Panikattacken, schwere Angststörungen, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome (z.B. Verwirrheitszustand, Wahnvorstellungen, Störung des Ich-Erlebens, Derealisation, Paranoia).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit, Schwindel

Häufig: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit

Selten: epileptische Anfälle, Parästhesien, Tremor, Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope, Sprachstörungen

Nicht bekannt: Serotoninsyndrom

Krampfanfälle traten überwiegend nach hoher Tramadol-Dosierung auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche die Krampfschwelle erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5).

Augenerkrankungen

Selten: Miosis, verschwommenes Sehen, Mydriasis

Herzkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Palpitationen, Tachykardie); diese Nebenwirkungen können insbesondere nach intravenöser Verabreichung und bei Patienten mit körperlicher Belastung auftreten.

Selten: Bradykardie

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (orthostatische Hypotonie, Kreislaufkollaps); diese Nebenwirkungen können insbesondere nach intravenöser Verabreichung und bei Patienten mit körperlicher Belastung auftreten.

Sehr selten: Gesichtsrötung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Selten: Atemdepression, Dyspnoe

Nicht bekannt: Verschlimmerung von Asthma (Kausalität fraglich), Schluckauf

Wenn die empfohlenen Dosierungen erheblich erhöht sind und andere zentral wirkende Beruhigungsmittel gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5), kann eine Atemdepression auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Obstipation, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich: Brechreiz, gastrointestinale Beschwerden (z.B. Magendruck, Flatulenz), Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: erhöhte Leberwerte

Nicht bekannt: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrosis

Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria)

Sehr selten: Toxische Epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: motorische Schwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhaltung)

Nicht bekannt: Hyponatriämie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung

Untersuchungen

Selten: erhöhter Blutdruck

Arzneimittelabhängigkeit

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem 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

Symptome

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Dazu zählen besonders Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum komatösen Zustand, Krämpfe und Atemdepression bis zur Atemlähmung. Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum Freihalten der Atemwege (Aspirationsgefahr!) und zur Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik.

Das Antidot bei Atemdepression ist Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. In diesen Fällen soll Diazepam i.v. angewendet werden.

Im Falle einer Intoxikation mit oralen Formulierungen, ist eine gastrointestinale Dekontaminierung mit Aktivkohle oder eine Magenspülung nur innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme einer Tramadol-Überdosierung empfehlenswert. Im Falle einer Intoxikation mit außergewöhnlich großen Mengen von Retardformulierungen kann eine gastrointestinale Dekontaminierung zu einem späteren Zeitpunkt hilfreich sein.

Tramadol kann durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur in geringem Maße aus dem Serum entfernt werden. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioiden, andere Opioiden

ATC-Code: N02AX02

Wirkmechanismus

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner Agonist an μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren mit größerer Affinität zu μ -Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zur 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 in analgetischen Dosen über einen weiten Bereich keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit ein Zehntel bis ein Sechstel derjenigen von Morphin angegeben.

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen von enteraler und parenteraler Verabreichung von Tramadol wurden in klinischen Studien mit mehr als 2000 pädiatrischen Patienten im Alter von Neugeborenen bis zum Alter von 17 Jahren untersucht. Die Indikationen für die Schmerzbehandlungen, welche in diesen Studien untersucht wurden, waren Schmerzen nach Operationen (vor allem abdominal), nach chirurgischen Zahnextraktionen, infolge von Frakturen, Verbrennungen und Traumata, sowie anderer schmerzhafter Zustände, die eine analgetische Behandlung für voraussichtlich 7 Tage erforderlich machten.

In Einzeldosen von bis zu 2 mg/kg oder Mehrfachdosen von bis zu 8 mg/kg pro Tag (bis maximal 400 mg pro Tag) war die Wirksamkeit von Tramadol gegenüber Placebo überlegen und größer oder gleich zu Paracetamol, Nalbuphin, Pethidin oder niedrigdosiertem Morphin. Die durchgeführten Studien bestätigten die Wirksamkeit von Tramadol. Das Sicherheitsprofil von Tramadol war bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Jahr ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Tramadol zu über 90% resorbiert. Aufgrund eines geringen First-Pass-Effektes (maximal 30%) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit im Mittel ca. 70%, unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Nach oraler Applikation von 100 mg Tramadol in flüssiger Form beträgt rechnerisch nach 1,2 Stunden die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) 309 ± 90 ng/ml.

Verteilung

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20%.

Tramadol überwindet die Blut-Hirn- und die Plazenta-Schranke. Tramadolhydrochlorid und sein Metabolit O-Desmethyltramadol finden sich in der Muttermilch in sehr geringen Mengen (0,1% bzw. 0,02% der verabreichten Dosis).

Biotransformation

Tramadol wird beim Menschen im Wesentlichen durch N- und O-Demethylierung sowie durch Konjugation der O-Demethylierungsprodukte mit Glucuronsäure metabolisiert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Bei den weiteren Metaboliten bestehen in quantitativer Hinsicht beträchtliche interindividuelle Unterschiede. Im Urin wurden bisher 11 Metaboliten gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethyltramadol die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2 bis 4. Seine Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 Stunden (Bereich: 5,4-9,6 Stunden) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.

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

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung beträgt 90% der Gesamtradioaktivität der verabreichten Dosis.

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 Stunden. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert sein.

Linearität/Nicht-Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol pharmakokinetische Linearität. Die Relation zwischen Serumkonzentration und analgetischer Wirkung ist dosisabhängig, jedoch mit beträchtlichen Abweichungen in Einzelfällen. Eine Serumkonzentration von 100 bis 300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminations-Halbwertszeiten von $13,3 \pm 4,9$ Stunden (Tramadol) bzw. $18,5 \pm 9,4$ Stunden (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 bzw. 36 Stunden gemessen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) betragen die Werte $11 \pm 3,2$ bzw. $16,9 \pm 3$ Stunden, im Extremfall 19,5 bzw. 43,2 Stunden.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol nach oraler Einzeldosis und Mehrfachdosis-Verabreichung an Patienten im Alter von 1 Jahr bis 16 Jahren war im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen, wenn die Dosierung bezogen auf das

Körpergewicht eingestellt wurde, aber mit einer höheren interindividuellen Variabilität bei Kindern im Alter von 8 Jahren und darunter.

Bei Kindern im Alter unter 1 Jahr sind die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol untersucht, aber noch nicht vollständig charakterisiert worden. Informationen aus Studien, die diese Altersgruppe einschließen, deuten darauf hin, dass die Bildungsrate von O-Desmethyltramadol via CYP2D6 bei Neugeborenen kontinuierlich ansteigt und das Niveau der CYP2D6-Aktivität von Erwachsenen etwa im Alter von 1 Jahr erreicht. Darüber hinaus können ein nicht ausgereiftes Glucuronidierungssystem und eine nicht ausgereifte Nierenfunktion zu einer verlangsamten Elimination und Akkumulation von O-Desmethyltramadol bei Kindern im Alter unter 1 Jahr führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei wiederholter oraler und parenteraler Applikation von Tramadol über 6 bis 26 Wochen an Ratten und Hunde sowie oral über 12 Monate an Hunde ergaben die hämatologischen, klinisch-chemischen und histologischen Untersuchungen keinen Anhalt für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über der therapeutischen Dosis lagen, traten zentralnervös bedingte Erscheinungen auf: Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe, verminderte Gewichtszunahme. Ratten und Hunde tolerierten Dosen von 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg Körpergewicht oral sowie Hunde 20 mg/kg Körpergewicht rektal ohne jegliche Reaktion.

Tramadol-Dosierungen ab 50 mg/kg pro Tag verursachten bei Ratten toxische Effekte bei Muttertieren und führten zu einem Anstieg der Neugeborenensterblichkeit. Bei den Nachkommen traten Retardierungen in Form von Ossifikationsstörungen und verzögerter Vaginal- und Augenöffnung auf. Die männliche und die weibliche Fertilität wurden nicht beeinträchtigt. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg toxische Effekte bei Muttertieren sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

In einigen *in vitro*-Testsystemen wurden Hinweise auf mutagene Effekte gesehen. *In vivo*-Untersuchungen zeigten keine solchen Effekte. Tramadol ist nach bisher vorliegendem Erkenntnisstand als nicht-mutagene Substanz einzustufen.

Studien zum tumorerzeugenden Potenzial von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorinzidenzen. In der Studie an Mäusen wurden eine erhöhte Inzidenz für Leberzelladenome bei männlichen Tieren (ab 15 mg/kg dosisabhängig, nicht signifikant erhöht) und ein Anstieg der Lungentumoren bei weiblichen Tieren aller Dosisgruppen (signifikant, aber nicht dosisabhängig erhöht) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcyclamat
Saccharin-Natrium
Kaliumsorbat
Pfefferminzaroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Packung stehend lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche Typ III mit Tropfer (LDPE) und kindersicherem Schraubverschluss (PE) mit 10 ml.

Braunglasflasche Typ III mit Dosierpumpe mit 30 ml, 50 ml und 96 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die 10-ml-Flasche besitzt einen kindersicheren Schraubverschluss. Zum Öffnen muss der Verschluss mit kräftigem Druck nach unten aufgeschraubt werden. Zur Entnahme Flasche senkrecht nach unten halten. Nach Gebrauch die Flasche mit dem Schraubverschluss wieder fest verschließen.

Die 30-, 50- und 96-ml-Flaschen sind mit einer Dosierpumpe ausgestattet, die nur eine Dosierung in Hüben (1 Hub = 3 Tropfen = 12,5 mg Tramadolhydrochlorid) zulässt.

Hinweis zur Bedienung der Dosierpumpe:

Um den Pumpmechanismus zu füllen, Pumpe vor dem ersten Gebrauch mehrmals bis zum ersten Austritt der Tradolan-Tropfen betätigen.

Darreichungsbehältnis (Löffel, Becher o.ä.) unter die Öffnung der Dosierpumpe halten und Pumpe entsprechend der Dosierungsanweisung betätigen (1 Hub = 3 Tropfen).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-21808

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Jänner 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe auf Rezept, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten (S1)