

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramundal Tropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (= 40 Tropfen = 8 Hübe) enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

1 Tropfen enthält 2,5 mg Tramadolhydrochlorid.

1 Hub enthält 12,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1ml dieses Arzneimittels enthält 200 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen

Farblose, wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

Tramundal 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 einzelnen Patienten abzustimmen.

Generell ist die niedrigste effektive Dosis zur Erreichung der Schmerzfreiheit zu wählen.

Die geeignete Dosis für jeden einzelnen Patienten ist jene, die seine Schmerzen beherrscht und gut vertragen wird.

Zur Minimierung vorübergehender unerwünschter Wirkungen wird eine langsame Dosistitration empfohlen.

Im Allgemeinen sollen Tramundal Tropfen wie folgt dosiert werden:

- **Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre**

Die Initialdosis ist 50 mg (= 20 Tropfen = 4 Hübe).

Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzlinderung ein, so können noch einmal 50 mg gegeben werden. Ist nach klinischer Erfahrung bei schweren Schmerzzuständen ein höherer Analgetika-Bedarf zu erwarten, so können initial 100 mg Tramadolhydrochlorid (= 40 Tropfen = 8 Hübe) als Einzeldosis verabreicht werden.

Üblicherweise ist eine 2 - 4 malige Gabe von 50 bis 100 mg Tramadolhydrochlorid täglich ausreichend. Grundsätzlich ist die geringste analgetisch wirksame Dosis zu wählen.

Tagesdosen von insgesamt 400 mg Tramadolhydrochlorid (160 Tropfen = 32 Hübe) sollen nicht überschritten werden. Höhere Dosierungen sind besonderen klinischen Situationen vorbehalten.

- **Kinder von 1 bis 12 Jahren**

Die bislang vorliegenden Erfahrungen zeigen, dass Tramundal Tropfen bei Kindern ab 1 Jahr mit einer Dosis von 1 - 2 mg Tramadolhydrochlorid/kg Körpergewicht (entsprechend 4 - 8 Tropfen/10 kg Körpergewicht) als Einzeldosis eingesetzt werden kann.

- Bei einer Einzeldosis von 1 Hub (= 5 Tropfen) für ein 10 kg schweres Kind entspricht dies einer Dosierung von 1,25 mg/kg Körpergewicht. Es ist zu beachten, dass bei der Dosierung mit der Dosierpumpe die minimale Einzeldosis 12,5 mg Tramadolhydrochlorid = 1 Hub beträgt. Daher kann für eine Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht erst ab einem Körpergewicht von 12,5 kg, jedoch bei einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht bereits ab einem Körpergewicht von etwa 6 kg die Flasche mit der Dosierpumpe verwendet werden.
- **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 und Beeinträchtigung der Leber**
Bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist die Ausscheidung von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten soll eine Verlängerung des Dosisintervalls gemäß den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig abgewogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Hinweis:

Die empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Grundsätzlich ist die kleinste analgetisch wirksame Dosis zu wählen. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen bestimmt.

Die Tropfen sind mit etwas Flüssigkeit oder auf Würfelzucker unabhängig von den Mahlzeiten und nicht häufiger als alle 4 Stunden einzunehmen.

Die **Flaschen zu 10 ml und 30 ml** haben einen Tropfeinsatz und besitzen einen kindersicheren Schraubverschluss. Zum Öffnen muss der Verschluss unter kräftigem Druck nach unten aufgeschraubt werden. Bei der Anwendung die Flasche schräg halten. Nach Gebrauch Kappe fest verschrauben.

Die **Flaschen zu 50 ml und 100 ml** sind mit einer Dosierpumpe ausgestattet, die nur eine Dosierung in Hüben (1 Hub = 5 Tropfen = 12,5 mg Tramadolhydrochlorid) zulässt.

Hinweis zur Bedienung der Dosierpumpe:

Zuerst Transportsicherung (Karton) entfernen. Vor dem ersten Gebrauch Pumpe mehrfach bis zum Austritt der Lösung betätigen (aus technischen Gründen notwendig, um Pumpenmechanismus zu füllen). Darreichungsbehältnis (Löffel, Becher oder ähnliches) unter die Öffnung des Dosierspenders halten und die Pumpe entsprechend der Dosieranweisung betätigen (1 Hub = 5 Tropfen).

Tramundal Tropfen sind auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig anzuwenden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramundal Tropfen erforderlich erscheint, hat eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung zu erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht, da es zu einer Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit oder zu Entzugserscheinungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Tramundal Tropfen dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika, Opioiden und Psychopharmaka,
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5),

- Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann,
- Kindern unter 1 Jahr.

Tramundal Tropfen dürfen nicht bei Drogenentzug oder zur Drogensubstitution angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramundal Tropfen dürfen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Toleranz, physischer Abhängigkeit, Entzug (siehe unten),
- psychischer Abhängigkeit (Sucht), Missbrauchsprofil und Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese (siehe unten),
- Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Schock,
- Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion (siehe unten),
- Schlafapnoe
- Anwendung gemeinsam mit Arzneimitteln, die ebenfalls auf das ZNS wirken,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck bei Kopfverletzungen oder Erkrankungen des Gehirns,
- bei stark eingeschränkter Leber- oder/und Nierenfunktion. Bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung soll Tramadol nicht gegeben werden,
- gleichzeitiger Einnahme von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten Absatz „Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von jeglichen sedierenden Arzneimittel wie z.B. Benzodiazepinen“ und Abschnitt 4.5)
- Epilepsie oder Empfänglichkeit für Krampfanfälle in der Anamnese (siehe unten),
- Obstipation

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei der Einnahme von Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen 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, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von jeglichen sedierenden Arzneimitteln wie z.B. Benzodiazepinen:

Die gleichzeitige Anwendung von Tramundal Tropfen mit jeglichen Arzneimitteln mit sedierenden Eigenschaften wie z.B. Benzodiazepinen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma oder zu einem tödlichen Ausgang führen. Aufgrund dieser Risiken sollten Tramundal Tropfen und derartige sedierende Arzneimittel nur dann gleichzeitig verschrieben werden, wenn für den Patienten keine alternativen Behandlungsoptionen angemessen sind.

Sollte entschieden werden, Tramundal Tropfen zusammen mit sedierenden Arzneimitteln zu verordnen, müssen die niedrigste wirksame Dosis und die kürzest mögliche Dauer der Behandlung gewählt werden.

Die Patienten sollen engmaschig hinsichtlich Zeichen und Symptomen von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird sehr empfohlen, bei den Patienten selbst und den diese betreuenden Personen ein Bewusstsein für derartige Symptome zu schaffen (siehe Abschnitt 4.5).

Atemdepression:

Werden die empfohlenen Arzneimengen überschritten oder gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet, die dämpfend auf das Gehirn wirken, kann eine Atemdepression auftreten.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Toleranz, Abhängigkeit und Entzug:

Es können sich eine Toleranz sowie eine mentale und physische Abhängigkeit entwickeln, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

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

Psychische Abhängigkeit (Suchtverhalten), Missbrauchsprofil und Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese:

Es besteht bei Opioidanalgetika einschließlich Tramadol das Potential der Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit. Tramadol besitzt ein Missbrauchspotential ähnlich wie dem anderer Opioid-Agonisten. Tramundal Tropfen sollten mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Alkohol- und Arzneimittelmisbrauch oder Störungen der mentalen Gesundheit in der Anamnese angewendet werden.

Opioide wie Tramadol können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg von Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

Nebenniereninsuffizienz

Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Niereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und Glukokortikoid-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

Patienten mit erhöhtem Risiko sollten angemessen überwacht werden. Die Bestimmung der Hormonausgangswerte vor Beginn der Opioid-Therapie sollte in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren zählen u.a. fortgeschrittenes Alter, vorbestehende endokrine Erkrankungen, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes, Adipositas, Erkrankungen der Prostata, Rauchen, fehlende regelmäßige körperliche Bewegung, bestehende Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Sexualhormonersatztherapie.

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:

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.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose: Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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 der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Vorbehandlung mit Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohende Wechselwirkungen beobachtet worden, die Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen sind bei Tramundal Tropfen nicht auszuschließen. Daher darf Tramadol weder gleichzeitig mit Monoaminoxidase (MAO)-Hemmstoffen noch innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Einnahme von MAO-Hemmstoffen verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tramundal Tropfen und jeglichen sedierend wirkenden Arzneimitteln wie z.B. Benzodiazepinen kann aufgrund additiver zentraldämpfender Effekte zu einem erhöhten Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma sowie zu einem tödlichen Ausgang

führen. Bei gleichzeitiger Gabe sollten Dosis und Behandlungsdauer begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimitteln, die eine zentraldämpfende Wirkung ausüben, gehören: andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Antidepressiva, Phenothiazine und Alkohol.

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse 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.

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (zum Beispiel Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) und Tramadol ist nicht empfehlenswert, da die theoretische Möglichkeit besteht, dass die analgetische Wirkung eines reinen Agonisten unter diesen Umständen abgeschwächt wird.

Tramadol kann Krämpfe auslösen und das Potential 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 Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), MAO-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Cumarin-Derivaten (zum Beispiel Warfarin) sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, da bei einigen Patienten verminderte Quick-Werte und Ekchymosen beobachtet wurden. Daher gilt bei Patienten, welche mit Antikoagulanzen behandelt werden, besondere Vorsicht.

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

CYP3A4-hemmende Substanzen, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als auch möglicherweise den des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurde keine Wirkung von Tramadol auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Tramadol passiert die Plazenta.

Zur chronischen Anwendung von Tramadol in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Die chronische Einnahme von Tramadolhydrochlorid während der Schwangerschaft kann zur Gewöhnung des ungeborenen Kindes an Tramadol und infolgedessen

nach der Geburt zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen. Deshalb wird die Einnahme von Tramundal Tropfen während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Vor oder während der Geburt gegeben, beeinflusst Tramadol nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Beim Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, die aber in der Regel klinisch nicht bedeutsam sind.

Stillzeit

Ca. 0,1 % der an der 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 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.

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

Tramundal Tropfen können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Benommenheit und Verschwommensehen das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt nicht gegeben ist. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Tramundal Tropfen auftreten, sind Übelkeit und Schwindel, die häufiger als bei 1 von 10 Patienten auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel Atemnot, „pfeifende“ Atemgeräusche, Angioödem), anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitveränderungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie bei Diabetikern

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Affektlabilität, Halluzinationen, Verwirrtheit, verminderter Aktivitätsgrad, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), euphorische Stimmung, Schlafstörungen, Albträume

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindelgefühl

Häufig: Kopfschmerz, Somnolenz

Gelegentlich: Parästhesien, psychomotorische Hyperaktivität, Zittern, Konvulsionen, kognitive Störungen

Selten: Sprachstörungen, verminderte Muskelkraft

Nicht bekannt: Schlafapnoesyndrom, Serotoninsyndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehverschlechterung

Selten: verschwommene Sicht, Miosis, Mydriasis

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Herzklopfen (Diese Nebenwirkung kann insbesondere bei aufrechter Körperhaltung und körperlicher Belastung auftreten.)

Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: postulare Hypotonie oder Kreislaufkollaps

Selten: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Bronchospasmus, Atemdepression

Nicht bekannt: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit

Gelegentlich: Brechreiz, Durchfall, Magenbeschwerden (zum Beispiel Magendruck, Völlegefühl)

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberenzyme erhöht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrose

Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag, Flush, Urtikaria, Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen, Harnverhalten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Gelegentlich: Arzneimittelentzugssyndrom mit möglichen Reaktionen wie: Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor, gastrointestinale Symptome

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen, Arzneimitteltoleranz

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. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis komatösem Zustand, Krämpfen und Atemdepression bis Atemlähmung, unter Umständen mit fatalem Ausgang, zu rechnen. Auch das Serotonin Syndrom wurde gemeldet.

Therapie

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

Als Antidot bei Atemdepression Naloxon.

Der hemmende Effekt von Tramadol auf die MAO-Wiederaufnahme oder die Serotonin-Freigabe wird von Naloxon nicht antagonisiert.

Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam intravenös angewendet werden.

Tramadol ist nur gering dialysierbar. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol Tropfen 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 an μ -Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

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-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 1/6 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

Tramadol wird nach oraler Gabe zu über 90 % resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei ca. 70 % unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Der Unterschied zwischen resorbiertem und unmetabolisiert verfügbarem Tramadol dürfte durch einen nur geringen First-Pass-Effekt zu erklären sein. Der First-Pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe maximal 30 %.

Verteilung

Nach oraler Applikation (100 mg) einer Lösung beträgt die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach 1,2 Stunden 309 ± 90 ng/ml.

Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20 %.

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

Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Es findet sich in der Muttermilch zusammen mit seinem O-Desmethylderivat in sehr geringen Mengen (0,1 % beziehungsweise 0,02 % der applizierten 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 Metabolite gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethyltramadol die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2 - 4. Seine Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 h (Bereich 5,4 - 9,6 h) und liegt in der Größenordnung von Tramadol.

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.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ beträgt etwa 6 Stunden. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie etwa um den Faktor 1,4 verlängert sein. Die kumulative renale Ausscheidung von Tramadol und seinen Metaboliten beträgt 90 %. Bei eingeschränkter Leber- beziehungsweise Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminations-Halbwertszeiten von $13,3 \pm 4,9$ h (Tramadol) beziehungsweise $18,5 \pm 9,4$ h (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 h beziehungsweise 36 h bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) betragen die Werte $11 \pm 3,2$ h beziehungsweise $16,9 \pm 3$ h, im Extremfall 19,5 h beziehungsweise 43,2 h.

Linearität/Nicht-Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich ist die Pharmakokinetik von Tramadol linear.

Die analgetische Wirkung ist dosisabhängig mit großen Abweichungen im Einzelfall. Analgetisch wirksam ist in der Regel eine Serumkonzentration von 100 bis 300 ng/ml.

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 Inter-individuellen Variabilität in 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

Genotoxizität

In einigen In-vitro-Testsystemen wurden Hinweise auf mutagene Effekte gesehen. In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Effekte.

Tramadol ist nach vorliegendem Erkenntnismaterial als nicht mutagene Substanz einzustufen.

Karzinogenität

Studien zum tumorerzeugenden Potential von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorzinidenzen. 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 Lungentumore bei weiblichen Tieren aller Dosisgruppen (signifikant, aber nicht dosisabhängig erhöht) beobachtet.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität verursachten Tramaldosierungen ab 50 mg/kg und Tag bei Ratten maternal-toxische Effekte und führten zu einem Anstieg der Neugeborenensterblichkeit. Bei den Nachkommen traten Retardierungen in Form von Ossifikationsstörungen und verzögerter Vaginal- und Augenöffnung auf. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet. Die Fertilität männlicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Weibchen zeigten nach höheren Dosierungen (ab 50 mg/kg pro Tag) eine geringere Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg maternal-toxische Effekte sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumsorbat, Saccharose, Saccharin-Natrium, Citronensäure, Polysorbat 20, Aromastoffe, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen hydrolytischer Klasse III zu 10 ml und 30 ml mit Kunststoff-Tropfeinsatz aus Polyethylen und kindersicherem Kunststoff-Schraubverschluss aus Polypropylen.

Braunglasflaschen hydrolytischer Klasse III zu 50 ml und 100 ml mit Dosierpumpe aus Polyethylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,
A-1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22186

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.11.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.01.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift (S1), rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.