

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramundal retard 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 68 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Weiß bis fast weiß, längliche Filmtablette mit ungefähr 12 mm Länge und einseitiger Bruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

Tramundal retard 100 mg Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

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.

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

Im Allgemeinen sollen Tramundal retard Filmtabletten wie folgt dosiert werden:

- **Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren**

Die übliche Anfangsdosis beträgt 100 mg 2 x täglich, die in der Regel morgens und abends einzunehmen ist. Die Filmtabletten können mit Hilfe der Bruchrille in zwei gleich große Hälften geteilt werden, sofern die gewünschte Dosierung dies erfordert.

Bei nicht ausreichender Wirkung kann die Dosis auf 1 Filmtablette Tramundal retard 150 mg oder 200 mg zweimal täglich (entsprechend einer Tagesdosis von 300 bzw. 400 mg Tramadolhydrochlorid) erhöht werden.

Ein Dosierungsintervall von 8 Stunden darf nicht unterschritten werden.

Bei der Umstellung von einer schnell freisetzenden Formulierung auf eine Retardform wird die bisherige tägliche Gesamtdosis berechnet und mit der nächstliegenden Dosierung von den zur Verfügung stehenden Stärken an Retardtabletten fortgesetzt.

- **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. Speziell bei Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung ist es wichtig zu betonen, dass das Dosierungsintervall entweder auf 12 Stunden oder 24 Stunden festgelegt ist und nicht angepasst werden kann. Daher wird empfohlen, erforderlichenfalls eine geringere Tagesdosis in Betracht zu ziehen.

- **Niereninsuffizienz/Dialyse und Beeinträchtigung der Leber**

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist die Ausscheidung von Tramadol verzögert. Speziell bei Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung ist es wichtig zu betonen, dass das Dosierungsintervall entweder 12- oder 24-stündlich festgelegt ist und nicht angepasst werden kann, weshalb für diese Patientengruppen eine reduzierte Tagesdosis in Betracht zu ziehen ist.

- **Kinder unter 12 Jahren:** siehe Abschnitt 4.3.

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 Filmtabletten sind unzerkaut und unzerkleinert mit ausreichend Flüssigkeit - unabhängig von den Mahlzeiten - einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Tramudal retard Filmtabletten 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.

Tramudal retard Filmtabletten dürfen nicht bei Drogenentzug oder zur Drogensubstitution angewendet werden.

Tramudal retard Filmtabletten sind nicht geeignet für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramudal retard Filmtabletten 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 Arzneimitteln 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 retard Filmtabletten 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 retard Filmtabletten und derartige sedierende Arzneimittel nur dann gleichzeitig verschrieben werden, wenn für den Patienten keine alternativen Behandlungsoptionen angemessen sind.

Sollte entschieden werden, Tramundal retard Filmtabletten 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 zentrale 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 retard Filmtabletten 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 retard Filmtabletten 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 %

Bei Retard-Formulierungen können Tablettenreste in den Stuhl gelangen; dies hat jedoch keine klinische Relevanz.

Hyperalgesie, die auf eine weitere Dosissteigerung von Tramadolhydrochlorid nicht anspricht, kann insbesondere bei hohen Dosen auftreten. Eine Tramadolhydrochlorid-Dosisreduktion oder ein Wechsel des Opioids kann erforderlich sein.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption 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 gesehen worden, die Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Tramudal retard Filmtabletten nicht auszuschließen. Daher darf Tramadol weder gleichzeitig mit MAO-Hemmstoffen noch innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung der Einnahme von MAO-Hemmstoffen verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tramudal retard Filmtabletten 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 Opiode, 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

Für Menschen liegen keine Daten über die Auswirkung von Tramadolhydrochlorid auf die Fertilität vor. Bei Ratten wurde bei der Behandlung mit Tramadolhydrochlorid keine Auswirkung auf das Paarungsverhalten oder Fruchtbarkeit festgestellt (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 retard Filmtabletten 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 retard Filmtabletten 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 retard Filmtabletten auftreten, sind Übelkeit und Schwindel, die häufiger als bei 1 von 10 Behandelten 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

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindelgefühl

Häufig: Kopfschmerz, Somnolenz

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

Selten: Sprachstörungen, verminderte Muskelkraft, Ohnmacht

Nicht bekannt: Schlafapnoesyndrom, Serotoninsyndrom, Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehverschlechterung

Selten: verschwommene Sicht, Miosis, Mydriasis

Herzkrankungen

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

Selten: Bradykardie

Gefäßkrankungen

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 (z.B. 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 Serotoninsyndrom 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 Tramundal retard Filmtabletten nicht geeignet.

Im Falle einer Überdosierung bei Einnahme wird eine gastrointestinale Entgiftung mit Aktivkohle oder eine Magenspülung innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme empfohlen. Im Falle einer Intoxikation mit außergewöhnlich großen Mengen kann bei Retardformulierungen eine gastrointestinale Dekontaminierung auch zu einem späteren Zeitpunkt noch hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, andere Opioide.

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.

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. Nach oraler Applikation der gleichen Dosis in fester Form ist die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 280 ± 49 ng/ml nach zwei Stunden erreicht.

Nach Nüchterngabe von Tramudal retard 100 mg-Filmtabletten wurden eine mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 142 ± 46 ng/ml und eine mittlere t_{max} von 4,3 Stunden erreicht. Bei Nüchterngabe und bei Gabe nach einer fettreichen Mahlzeit waren Tramudal retard 100 mg-Filmtabletten bioäquivalent.

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% bzw. 0,02% der applizierten Dosis).

Biotransformation

Tramadol wird beim Menschen im Wesentlichen durch N- und O-Demethylierung (unter anderem durch CYP2B6) 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 Stunden (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- bzw. 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) bzw. $18,5 \pm 9,4$ h (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 h bzw. 36 h bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min.) betragen die Werte $11 \pm 3,2$ h bzw. $16,9 \pm 3$ h, im Extremfall 19,5 h bzw. 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 tumor erzeugenden Potential von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorzinzenzen. 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

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.) [pflanzlich], Ethylcellulose, Dibutyldecandioat, Ölsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich], hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] .

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackungsart: Weiße, opake Blisterpackung aus PVC mit Aluminiumfolie

Packungsgrößen: 10 und 30 Retardtabletten

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.: 1-22187

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

Januar 2022

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

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