

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramastad 100 mg/ml Tropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung (entsprechend 40 Tropfen) enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.
1 Tropfen enthält 2,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 200 mg Saccharose und 0,56 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.

Tramastad 100 mg/ml Tropfen werden angewendet bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wie bei allen Analgetika, soll die Dosierung von Tramastad 100 mg/ml Tropfen der Intensität der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des einzelnen Patienten angepasst werden. Generell ist die niedrigste effektive Dosis zur Erreichung der Schmerzfreiheit zu wählen.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Bei mäßig starken Schmerzen erhalten Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren als Einzeldosis 20 Tropfen verabreicht. Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, kann eine zweite Dosis mit 20 Tropfen gegeben

werden. Ist bei starken Schmerzzuständen ein höherer Analgesie-Bedarf zu erwarten, so können 100 mg als Einzeldosis, d.h. 40 Tropfen, verabreicht werden. Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 8 Stunden an.

In der Regel ist eine 2- bis 4-malige Gabe von 50 bis 100 mg Tramadolhydrochlorid pro Tag ausreichend.

Maximale Tagesdosen von insgesamt 160 Tropfen Tramastad (entsprechend 400 mg Tramadolhydrochlorid) sollen im Regelfall nicht überschritten werden.

Bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen können jedoch auch deutlich höhere Tagesdosen erforderlich sein.

Gegebenenfalls ist auf andere Darreichungsformen (Tramastad 50 mg Kapseln) auszuweichen.

Kinder von 1 bis 12 Jahren

Kinder im Alter von 1-12 Jahren erhalten als Einzeldosis 1-2 mg Tramadolhydrochlorid pro kg Körpergewicht.

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

In der nachfolgenden Tabelle sind typische Beispiele für die jeweiligen Altersstufen aufgeführt (1 Tropfen Tramastad 100 mg/ml enthält 2,5 mg Tramadolhydrochlorid):

Alter	Körpergewicht	Tropfenzahl
1 Jahr	10 kg	4-8
3 Jahre	15 kg	6-12
6 Jahre	20 kg	8-16
9 Jahre	30 kg	12-24
11 Jahre	45 kg	18-36

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifester Leber- oder Niereninsuffizienz ist normalerweise keine Dosisanpassung notwendig. Die Eliminationshalbwertszeit von Tramadolhydrochlorid kann bei Patienten über 75 Jahren verlängert sein, daher ist das Dosisintervall falls notwendig entsprechend den Bedürfnissen des Patienten zu erhöhen.

Niereninsuffizienz/Dialyse und Beeinträchtigung der Leber

Die Elimination von Tramadolhydrochlorid ist bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz verzögert. Werden bei akuten Schmerzen Einzeldosen gegeben, so

ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Tramadolhydrochlorid ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) und/oder schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert. Bei Patienten mit mäßiger Leber- oder Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sind möglicherweise längere Dosisintervalle erforderlich. Jegliche Dosiserhöhung muss jedoch gemäß den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig abgewogen und sorgfältig überwacht werden. Dialyse: Da Tramadolhydrochlorid nur langsam durch Hämodialyse oder Hämofiltration eliminiert wird, ist in der Regel eine Gabe nach Dialyse zur Aufrechterhaltung der Analgesie nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tropfen werden unabhängig von den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit oder auf Zucker eingenommen.

Dauer der Anwendung

Tramadolhydrochlorid soll auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine längerdauernde Schmerzbehandlung mit Tramadolhydrochlorid erforderlich erscheint, soll in kurzen Abständen eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht. (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Tramastad 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).

4.3 Gegenanzeigen

Tramastad 100 mg/ml Tropfen dürfen nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuten Vergiftungen durch Alkohol, Schlafmittel, zentral wirksamen Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka
- bei unklaren Bewusstseinsstörungen oder Störungen der Atemfunktion bzw. des Atemzentrums sowie bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck

- bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder MAO-Hemmer innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Behandlung mit Tramadolhydrochlorid angewendet haben
- zur Behandlung bei Drogensubstitution
- bei Epilepsie, die durch medikamentöse Behandlung nicht ausreichend eingestellt und kontrolliert werden kann
- bei schwerer Leberinsuffizienz
- bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min)
- bei Kindern unter 1 Jahr

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Warnhinweise

Entzugssymptome

Es wurde in Zusammenhang mit bestimmungsgemäßer Dosierung in einer Häufigkeit von 1:8000 über Entzugssymptome berichtet. Tramadolhydrochlorid kann in therapeutischen Dosen potenziell physische Abhängigkeit erzeugen (siehe Abschnitt 4.8). Berichte über Abhängigkeit und Missbrauch waren seltener. Daher ist die klinische Notwendigkeit für eine analgetische Langzeitbehandlung regelmäßig zu überprüfen.

Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

Missbrauch/Abhängigkeit

Es können sich eine Toleranz sowie eine mentale und physische Abhängigkeit entwickeln, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung.

Bei Patienten, die zu Arzneimittelmissbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist eine Behandlung nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

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

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.

- Vorsichtsmaßnahmen

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Tramadol können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Tramadol 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 Tramadol 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 Tramadol 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.

Krampfanfälle/Epilepsie

Bei der Anwendung von Tramadolhydrochlorid in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen bestehen, die über die übliche Tageshöchstdosis (400 mg Tramadolhydrochlorid) hinausgehen. Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadolhydrochlorid behandelt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen, kann Tramadolhydrochlorid das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Zentrales Nervensystem

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Opioid-Abhängigkeit, Schock, Kopfverletzungen, erhöhtem Hirndruck oder Erkrankungen/Bewusstseinsstörungen des Gehirns unbekannter Ursache.

Atemdepression

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die unter Störungen der Atemfunktion leiden oder bei gleichzeitiger Gabe von ZNS-dämpfenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn die empfohlene Dosis wesentlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), da die Möglichkeit einer Atemdepression in diesen Fällen nicht ausgeschlossen werden kann. Es wurde gelegentlich über Atemdepression bei empfohlener Dosierung berichtet.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tramastad 100 mg/ml Tropfen 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 Tramastad 100 mg/ml Tropfen zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten 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).

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.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

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.

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

Dieses Arzneimittel enthält 0,56 mg Natrium (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 von 14 Tagen vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmstoffen behandelt wurden, sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol nicht auszuschließen.

Tramadol kann Krämpfe auslösen und das Potential von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), wie Fluoxetin oder Fluvoxamin, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva,

Antipsychotika und anderen Arzneimitteln die die Krampfschwelle senken (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol) für das Auslösen von Krämpfen erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln, wie 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).

Kombination von Tramadolhydrochlorid mit:	Folgende Reaktionen sind möglich:
MAO-Hemmer inklusive Linezolid	Bei Kombination mit Tramadolhydrochlorid wurde in einzelnen Fällen in zeitlichem Zusammenhang das Auftreten eines Serotoninsyndroms berichtet. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert .
Zentral dämpfende Substanzen, inkl. Alkohol	Verstärkung der zentralen Wirkung Von einer gleichzeitigen Anwendung ist abzuraten (siehe Abschnitt 4.8).
Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin)	Es kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.
Carbamazepin	Die Serumkonzentration von Tramadolhydrochlorid kann erheblich gesenkt werden, mit der Folge einer Verringerung des analgetischen Effektes und einer Verkürzung der Wirkungsdauer
Cimetidin	geringe, jedoch klinisch nicht relevanten Verzögerung der Halbwertszeit von Tramadolhydrochlorid
gemischte Opioid-Agonisten/-Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin)	Die Kombination ist nicht empfehlenswert, da die Möglichkeit besteht, dass die analgetische Wirkung eines reinen Opioid-Agonisten unter diesen Umständen abgeschwächt wird.
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) trizyklische Antidepressiva Antipsychotika und andere Arzneimittel, die die Krampfschwelle senken (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol)	In Kombination kann Tramadolhydrochlorid Krampfanfälle auslösen oder das krampfauslösende Potential dieser Arzneimittel erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Cumarinderivate (z.B. Warfarin)	Eine Kombination sollte mit Vorsicht erfolgen, da bei einigen Patienten über verlängerte Thromboplastinzeit (INR) und Ekchymosen berichtet wurde. Der Mechanismus hinter diesen Wechselwirkungen ist nicht bekannt.
Serotonerge Arzneimittel (z.B. SSRIs)	Bei Kombination mit Tramadolhydrochlorid wurde in einzelnen Fällen in zeitlichem Zusammenhang das Auftreten eines Serotonin-Syndroms berichtet. Ein Serotonin-Syndrom kann sich in Symptomen wie Verwirrtheit, Unruhe, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Durchfall äußern. Das Absetzen des serotonergen Arzneimittels führt zu einer schnellen Verbesserung.
5-HT ₃ -Antagonisten (z.B. Ondansetron)	In Studien erhöhte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT ₃ -Antagonisten Ondansetron den Bedarf an Tramadolhydrochlorid bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.
Opioid-Antagonisten (z.B. Naltrexon)	verminderte analgetische Wirkung
CYP3A4-hemmende Wirkstoffe (z.B. Ketoconazol, Erythromycin)	mögliche Hemmung sowohl der Metabolisierung von Tramadolhydrochlorid (N-Demethylierung) als auch möglicherweise des aktiven O-demethylierten Metaboliten; die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

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 sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Tramadolhydrochlorid auf die Fertilität vor.

Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten kontrollierten Studien mit Tramadol während der Schwangerschaft durchgeführt. Tierstudien mit Tramadol zeigten bei mütterlich

toxischen Dosen bei Ratten und Hasen Auswirkungen auf Organentwicklung, Knochenwachstum und Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet. Tramadol überwindet die Plazenta. Deshalb soll Tramadol nur dann an schwangere Frauen verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Soweit in der Schwangerschaft eine Schmerzbehandlung mit Opioiden angezeigt ist, ist die Anwendung von Tramadol auf die Gabe von Einzeldosen zu beschränken. Eine chronische Anwendung von Tramadol während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, da Tramadol die Plazenta passiert und aufgrund der Gewöhnung des Kindes nach der Geburt Entzugserscheinungen beim Neugeborenen auftreten können.

Tramadol beeinflusst - vor oder während der Geburt gegeben - die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Beim Neugeborenen kann es zu in der Regel klinisch nicht relevanten Veränderungen der Atemfrequenz führen.

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.

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

Tramadolhydrochlorid kann - auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch - Schläfrigkeit und Schwindel verursachen, die durch Alkohol oder andere zentral dämpfende Mittel verstärkt werden kann. In diesen Fällen sollten Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, Maschinen bedienen oder Arbeiten ohne sicheren Halt ausführen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei über 10% der Patienten sind Übelkeit und Schwindel.

Die untenstehende Aufzählung verwendet folgende Häufigkeiten und ist nach MedDRA Systemorganklassen eingeteilt.

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, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Nach Gabe von Tramadolhydrochlorid können Nebenwirkungen auf die Psyche auftreten, welche sich individuell in Intensität und Art unterscheiden können (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer). 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), Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Delirium, Ängstlichkeit und Alpträume. Es kann zu einer Abhängigkeit kommen.

Sehr selten: Missbrauch und Entzugserscheinungen können auftreten. Folgende Symptome einer Entzugsreaktion, ähnlich wie bei Opioiden, können auftreten: Agitiertheit, Angst, Nervosität, Insomnie, Hyperkinese, Tremor und gastrointestinale Symptome. Zu den weiteren Symptomen, die beim Absetzen von Tramadol in sehr seltenen Fällen beobachtet wurden, gehören: Panikanfälle, starke Ängstlichkeit, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome (z.B. Verwirrung, Wahn, Depersonalisation, Derealisation, Paranoia).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel.

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit.

Selten: Atemdepression. Wenn die empfohlene Dosierung erheblich überschritten wird und andere zentral dämpfende Substanzen gleichzeitig verabreicht werden, kann Atemdepression auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Epilepsie-ähnliche Krämpfe sind hauptsächlich nach Gabe hoher Tramadolhydrochlorid-Dosen oder nach gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken oder ihrerseits Krämpfe auslösen können (siehe Abschnitt 4.5), aufgetreten. Appetitveränderungen, Parästhesien, Tremor, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörungen, Synkope.

Nicht bekannt: Sprachstörungen, Serotoninsyndrom.

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen.

Nicht bekannt: Mydriasis.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Störungen der Kreislaufregulation (Palpitation, Tachykardie, orthostatische Hypotonie oder Kollaps). Diese Nebenwirkungen können insbesondere nach intravenöser Applikation und bei körperlicher Belastung auftreten.

Selten: Bradykardie, Hypertonie.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Gesichtsrötung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe.

Nicht bekannt: Schluckauf.

Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet, obwohl ein Kausalzusammenhang nicht hergestellt werden konnte.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Brechreiz, Magen-Darm-Reizung (Magendruck, Blähungen), Diarrhoe.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: in wenigen Einzelfällen Erhöhung bestimmter Leberenzyme in zeitlichem Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen.

Gelegentlich: Hautreaktionen (Pruritus, Exanthem, Urtikaria).

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: motorische Schwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Harnverhalten).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von [Produktname] 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

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Folgende Symptome einer Tramadolhydrochlorid-Überdosierung ähneln typischerweise denen anderer Opioide: Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Sedierung und Koma, Krämpfe und Atemdepression bis zum Atemstillstand.

Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum Freihalten der Atemwege (Aspiration!), Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik. Naloxon kann zur Behebung der Atemdepression eingesetzt werden. Krämpfe können mit Diazepam kontrolliert werden.

Tramadolhydrochlorid ist nur gering dialysierbar. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadolhydrochlorid nicht geeignet.

Bei Überdosierung durch orale Darreichungsformen ist eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle oder einer Magenspülung nur innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Tramadol-Einnahme empfohlen. Eine gastrointestinale Dekontamination zu einem späteren Zeitpunkt kann im Falle einer Vergiftung mit außergewöhnlich großen Mengen oder retardierten Darreichungsformen sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Opioide.

ATC-Code: N02AX02

Tramadolhydrochlorid ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner Agonist an μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren mit größerer Affinität am μ -Rezeptor. Andere Mechanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin und die Förderung der 5-HT(Serotonin)-Freisetzung.

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

Tramadolhydrochlorid wird nach oraler Gabe einer Einzeldosis nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei ca. 70%. Der Unterschied zwischen der resorbierten und der verfügbaren Muttersubstanz dürfte durch einen nur geringen "first pass"-Metabolismus zu erklären sein, der nach oraler Gabe 30% nicht übersteigt.

Verteilung

Die vorliegenden Daten lassen eine effektive Verteilung und eine enge Bindung an das Körpergewebe vermuten, berücksichtigt man das Verteilungsvolumen, dessen Werte über das Körpervolumen hinausgehen. Die Proteinbindung beträgt 4-20%.

Biotransformation

Das hepatische Isoenzym CYP2D6 scheint primär für die Bildung des O-Desmethyltramadol verantwortlich, wobei die Bildung des N-Desmethyltramadol durch CYP2D6 und CYP3A4 katalysiert wird. Es findet eine Konjugation der O-Desmethylierungsprodukte mit Glukuronsäure statt. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Etwa 5-10% der kaukasischen Population sind "schlechte Metabolisierer" mit einer reduzierten Aktivität des CYP2D6-Enzyms. Die Serumkonzentration von Tramadolhydrochlorid ist bei "schlechten Metabolisierern" höher als bei extensiven Metabolisierern, wobei die O-Desmethyltramadol-Konzentrationen niedriger sind.

Die Hemmung einer oder beider Arten der Isoenzyme CYP3A4 (z.B. durch Ketoconazol, Erythromycin) und/oder CYP2D6 (z.B. durch Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin, Ritonavir) die an der Biotransformation von Tramadolhydrochlorid beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadolhydrochlorid oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Das gleiche gilt für Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin).

Elimination

Tramadolhydrochlorid und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2,\beta}$ beträgt, unabhängig von der Art der Applikation, etwa 6 Stunden. Die Halbwertszeit von O-Desmethyltramadol ist mit der von Tramadolhydrochlorid vergleichbar.

Linearität/Nicht-Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadolhydrochlorid ein lineares pharmakokinetisches Profil. Die Relation zwischen Serumkonzentrationen und analgetischer Wirkung ist dosisabhängig, jedoch mit großen Abweichungen im Einzelfall. Eine Serumkonzentration von 100-300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tramadolhydrochlorid überwindet die Plazentaschranke. Es findet sich in sehr geringen Mengen zusammen mit seinem O-Desmethylderivat in der Muttermilch (0,1 % bzw. 0,02 % der verabreichten Dosis).

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerwiegender Organfunktionseinschränkung (z.B. Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) wurde eine 2 bis 3-fache Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit beobachtet.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 75 Jahre kann die Halbwertszeit ca. um den Faktor 1,4 verlängert sein.

Kinder und Jugendliche:

Die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol nach oraler Einzeldosis und Mehrfachdosis –Verabreichung an Patienten im Alter von 1 Jahr bis zu 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 von 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 von unter 1 Jahr führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Bei wiederholter sowie längerer oraler und parenteraler Applikation von Tramadolhydrochlorid an Ratten und Hunden ergaben die hämatologischen, klinisch-chemischen und histologischen Untersuchungen keinen Anhalt für substanzbedingte Veränderungen.

Erst nach hohen Dosen, die weit über den therapeutischen Dosen lagen, traten zentral-nervös bedingte Erscheinungen auf.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In *in vitro*-Testsystemen wurden Hinweise auf Mutagenität gesehen, *in vivo*-Untersuchungen wurden keine mutagenen Effekte gefunden. Tramadolhydrochlorid ist nach vorliegendem Erkenntnismaterial als nicht-mutagene Substanz einzustufen.

Aus Studien zum tumorerzeugenden Potential an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine substanzbedingt erhöhte Tumorzinzidenz. Bei Mäusen konnte eine dosisabhängige erhöhte Inzidenz für Leberzelladenome und ein nicht dosisabhängiger Anstieg der Lungentumore festgestellt werden.

Reproduktionstoxizität

In Tierstudien wurden Wirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und neonatale Mortalität bei maternal-toxischen Dosen bei Ratten und Kaninchen gesehen. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Erst hohe Tramadolhydrochloriddosierungen (bei der Ratte ab 50 mg/kg pro Tag, beim Kaninchen ab 125 mg/kg pro Tag) verursachten maternal-toxische Effekte einen Anstieg der Neugeborenensterblichkeit bzw. Skelettanomalien bei den Neugeborenen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumsorbat, Saccharose, Polysorbat 20, Saccharin-Natrium 2H₂O, gereinigtes Wasser, Anethol, Pfefferminzöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen der Flasche: 12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglastropfflasche, hydrolytische Klasse 3 mit einem Polyethylen Tropfeinsatz und einem Polypropylen Schraubdeckel.

1 Braunglastropfflasche zu je 10, 30, 50 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-23282

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.11.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.01.2011

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe auf Rezept, wiederholte Abgabe verboten, apothekenpflichtig.