

FACHINFORMATION
(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adamon 50 mg - Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid, entsprechend 43,92 mg Tramadol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 20 mg Aspartam und 5 mg Pfefferminz-Rootbeer-Geschmack, der Maltodextrin (Glukose) enthält.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztabletten

Runde, weiße, bikonkave Tablette, bei der auf der einen Seite „T“ und auf der anderen Seite „50“ eingraviert ist, mit einem charakteristischen Pfefferminzgeschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung mäßiger bis starker Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Orale Verabreichung:

Akuter Schmerz:

Die Anfangsdosis beträgt in Abhängigkeit von der Schmerzintensität 50-100 mg. In der Folge können Dosen von 50 oder 100 mg in Abständen von mindestens 4 Stunden eingenommen werden, wobei die Dauer der Therapie der klinischen Notwendigkeit angepasst werden sollte.

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

Schmerzen in Verbindung mit chronischen Beschwerden:

Eine Anfangsdosis von 50 mg soll verwendet werden und anschließend die Dosis der Schmerzintensität angepasst werden. Der ersten Einnahme können im Bedarfsfall 50-100 mg alle 4 bis 6 Stunden folgen. Die angegebenen Dosen verstehen sich als Richtlinien zur Anwendung. Patienten sollten immer die geringste Dosis, die eine effektive Schmerzreduktion gewährleistet, einnehmen.

Eine tägliche Gesamtdosis von 400 mg soll nur unter besonderen klinischen Umständen überschritten werden. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, da von Entzugserscheinungen und Abhängigkeit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Pädiatrische Population:

Adamon 50 mg - Schmelztabletten dürfen bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine gesicherten Erkenntnisse über die Sicherheit und Wirksamkeit an Kindern vorliegen.

Ältere Menschen:

Bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist normalerweise keine Dosisanpassung notwendig. Bei älteren Patienten über 75 Jahren kann die Eliminationszeit verlängert sein. Daher ist das Dosisintervall, falls erforderlich, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten zu verlängern.

Patienten mit Niereninsuffizienz/Dialyse und Beeinträchtigung der Leberfunktion:

Bei Patienten mit schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten soll eine Verlängerung des Dosisintervalls gemäß den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig abgewogen werden. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sind Adamon 50 mg - Schmelztabletten nicht zu empfehlen.

Da Tramadol nur sehr langsam durch Hämodialyse oder Hämofiltration entfernt wird, ist eine erneute Verabreichung zur Aufrechterhaltung der Schmerzfreiheit nach einer Hämodialyse normalerweise nicht nötig.

Art der Anwendung

Die Tablette löst sich schnell im Mund auf und wird mit dem Speichel geschluckt. Alternativ kann die Tablette auch in einem halben Glas Wasser aufgelöst, umgerührt und sofort unabhängig von den Mahlzeiten getrunken werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Adamon 50 mg - Schmelztabletten sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungsziele 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

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tramadolhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Das Produkt darf nicht an Patienten verabreicht werden, die eine akute Vergiftung oder Überdosierung durch Alkohol, Schlafmittel, zentral wirksame Analgetika, Opioide oder Psychopharmaka haben.

Wie bei anderen Opioid-Analgetika darf es nicht an Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt haben. Es darf nicht gleichzeitig mit Nalbuphin, Buprenorphin, oder Pentazocin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Kontraindiziert bei Patienten, die unter unkontrollierter Epilepsie leiden.

Wenn eine Langzeittherapie notwendig ist, darf Tramadol in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Adamon 50 mg - Schmelztabletten sind für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko durch den gleichzeitigen Einsatz von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Verwendung von Adamon 50 mg – Schmelztabletten und sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die begleitende Verschreibung dieser Beruhigungsmittel Patienten vorbehalten bleiben, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich sind. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Adamon 50 mg – Schmelztabletten gleichzeitig mit sedierenden Arzneimitteln zu verschreiben, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer diesbezüglich zu informieren, damit sie sich dieser Symptome bewusst sind (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Adamon 50 mg - Schmelztabletten können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Adamon 50 mg - Schmelztabletten 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 Adamon 50 mg - Schmelztabletten 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 Adamon 50 mg - Schmelztabletten 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.

Adamon 50 mg – Schmelztabletten eignen sich nicht zur Substitution bei opiatabhängigen Patienten. Obwohl es ein Opiat-Agonist ist, kann es die Morphinentzugssymptome nicht unterbinden. Wenn ein Patient keine Therapie mit Tramadol mehr benötigt, ist es ratsam, die Dosis stufenweise zu verringern, um ein Entzugssyndrom zu vermeiden.

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.

CYP2D6 Metabolismus

Tramadol wird durch das Leberenzym CYP2D6 metabolisiert. Wenn ein Patient einen Mangel aufweist oder ihm dieses Enzym vollständig fehlt, kann eine adäquate analgetische Wirkung nicht erreicht werden. Schätzungen zufolge leiden bis zu 7% der kaukasischen Bevölkerung an diesem Mangel. Wenn der Patient jedoch ein ultraschneller Metabolisierer ist, besteht das Risiko, Nebenwirkungen einer Opioid-Toxizität auch bei üblicherweise verschriebenen Dosen zu entwickeln.

Allgemeine Symptome einer Opioid-Toxizität beinhalten Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, kleine Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Appetitlosigkeit. In schweren Fällen kann dies Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression umfassen, die lebensbedrohlich und sehr selten tödlich sein können. Schätzungen der Prävalenz ultraschneller Metabolisierer in verschiedenen Populationen sind im Folgenden aufgelistet:

Population	Prävalenz in %
afrikanisch/äthiopisch	29%
afro-amerikanisch	3,4% - 6,5%
asiatisch	1,2% - 2%
kaukasisch	3,6% - 6,5%
griechisch	6,0%
ungarisch	1,9%
nordeuropäisch	1% - 2%

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

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.

Post-operativer Gebrauch bei Kindern

Es gibt publizierte Berichte, wonach Tramadol, das Kindern post-operativ nach einer Tonsillektomie und/oder einer Adenoidektomie bei obstruktiver Schlafapnoe gegeben wurde, zu seltenen, aber lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führte.

Wenn Tramadol Kindern zur post-operativen Schmerzlinderung verabreicht wird, ist äußerste Vorsicht geboten und sollte mit einer engmaschigen Überwachung auf Symptome einer Opioidtoxizität einschließlich einer Atemdepression einhergehen.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Der Gebrauch von Tramadol wird nicht empfohlen bei Kindern, bei denen die Atemfunktion eingeschränkt sein könnte, einschließlich neuromuskulärer Erkrankungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der Lunge oder der oberen Atemwege, multiple Traumata oder ausgedehnte chirurgische Eingriffe. Diese Faktoren können die Symptome einer Opioid-Toxizität verschlimmern.

Der Genuss von Alkohol und die gleichzeitige Einnahme von Carbamazepin sind während der Behandlung nicht zu empfehlen.

Vorsichtsmaßnahmen:

Adamon 50 mg - Schmelztabletten sollte bei Patienten mit Kopfverletzungen, bei erhöhtem intrakraniell Druck, Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion, Bewusstseinsstörungen sowie

bei Patienten, die zu Krampfanfällen neigen oder sich im Schockzustand befinden, mit Vorsicht verwendet werden.

Bei der empfohlenen Dosierung wurde von Krampfanfällen berichtet und es kann ein erhöhtes Risiko bei Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstosis hinausgehen. Patienten mit Epilepsie in der Anamnese oder Patienten, die zu Anfällen neigen, sollten mit Tramadol nur dann behandelt werden, wenn zwingende Gründe dafür vorliegen. Die Gefahr von Krampfanfällen kann bei Patienten, die Tramadol gleichzeitig mit einem anderen Arzneimittel einnehmen, das die Krampfschwelle senken kann, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Bei der Behandlung mit der vorgeschriebenen therapeutischen Dosis von Adamon 50 mg - Schmelztabletten ist eine klinisch relevante Atemdepression unwahrscheinlich. Bei Patienten mit einer existierenden Atemdepression, exzessiver Bronchialsekretion oder bei gleichzeitiger Gabe von zentral dämpfenden Substanzen ist jedoch Vorsicht geboten.

Hyperalgesie

Eine Hyperalgesie kann diagnostiziert werden, wenn der Patient unter einer langfristigen Opioidtherapie verstärkte Schmerzen hat. Diese können sich qualitativ und anatomisch von Schmerzen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit oder von Durchbruchschmerzen aufgrund der Entwicklung einer Opioidtoleranz unterscheiden. Mit Hyperalgesie verbundene Schmerzen sind tendenziell diffuser als die bereits bestehenden Schmerzen und weniger ausgeprägt in ihrer Qualität. Die Symptome einer Hyperalgesie können mit einer Reduzierung der Opioiddosis verschwinden.

Weitere Informationen zu sonstigen Bestandteilen:

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Aspartam pro Schmelztablette. Aspartam ist eine Phenylalaninquelle, die für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein kann.

Der Pfefferminz-Rootbeer-Geschmack enthält Maltodextrin (Glukose). Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Adamon 50 mg - Schmelztabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert:

Bei Patienten, die MAO-Hemmer innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin erhielten, sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen gesehen worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen (Risiko eines Serotoninsyndroms, siehe unten). Die Möglichkeit ähnlicher Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern (MAO-A und MAO-B Hemmer und Linezolid) ist bei Tramadol nicht auszuschließen.

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (wie 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, und Entzugserscheinungen auftreten können.

Sedativa wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel:

Der gleichzeitige Gebrauch von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein. (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Adamon 50 mg - Schmelztabletten mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln (einschließlich anderen Opioidderivaten, Benzodiazepinen, Barbituraten, anderen Anxiolytika, Hypnotika, sedierenden Antidepressiva, sedierenden Antihistaminika, Neuroleptika, zentral wirkenden antihypertensiven Stoffen, Baclofen und Alkohol) kann die Wirkung zentral dämpfender Substanzen potenzieren; dadurch erhöht sich das Risiko für das Auftreten einer Atemdepression. Die gleichzeitige Anwendung von Adamon 50 mg - Schmelztabletten und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Carbamazepin senkt die Tramadol-Konzentrationen im Serum so weit, dass die schmerzstillende Wirkung abgeschwächt und die Wirkungsdauer verkürzt sein können.

Tramadol kann Krämpfe auslösen und das Potential von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Norephedrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika und anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol) für das Auslösen von Krämpfen erhöhen. (siehe Abschnitte 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften).

Es gibt vereinzelte Berichte von Wechselwirkungen mit Cumarin-Antikoagulantien, die zu einer Erhöhung des INR (international normalised ratio) führen, daher ist zu Beginn einer Tramadol-Behandlung von Patienten unter Antikoagulantien-Therapie Vorsicht geboten.

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

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Beim Menschen gibt es nicht genug Daten, um ein Missbildungspotential von Tramadol im ersten Schwangerschaftstrimenon zu bewerten. Tierversuche haben keinen teratogenen Effekt gezeigt, jedoch trat bei Verabreichung hoher Dosen eine Fetotoxizität aufgrund maternotoxischer Effekte auf (siehe Abschnitte 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Tramadol passiert die Plazenta. Wie bei anderen Opioid-Analgetika, kann die wiederholte Gabe von Tramadol im 3. Schwangerschaftstrimenon ein Entzugssyndrom beim Neugeborenen hervorrufen. Am Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen, auch bei kurzfristiger Gabe, zu Atemdepression beim Neugeborenen führen. Es liegen keine hinreichenden Daten für die Sicherheit von Tramadol während der Schwangerschaft beim Menschen vor. Aus diesem Grund sollten Adamon 50 mg - Schmelztabletten Schwangeren nicht verabreicht werden.

Stillzeit:

Rund 0,1% der maternalen Dosis von Tramadol wird in die Muttermilch abgegeben. In der unmittelbaren postpartalen Phase entspricht dies (bei einer maternalen oralen Tagesdosis bis zu 400 mg) einer mittleren Tramadolmenge von 3% der gewichtsangepassten maternalen Dosis, die von gestillten Säuglingen eingenommen wird. Aus diesem Grund darf Tramadol während der Stillzeit nicht eingenommen werden oder muss alternativ dazu das Stillen während der Behandlung mit Tramadol abgebrochen werden. Ein Abbruch des Stillens ist im Allgemeinen nach einer Einzeldosis Tramadol nicht erforderlich.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Adamon 50 mg - Schmelztabletten können Schläfrigkeit verursachen, und diese Wirkung kann durch Alkohol und andere zentral dämpfende Substanzen noch verstärkt werden. Bei ambulanten Patienten sollte gegebenenfalls davor gewarnt werden, aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

4.8. Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über mögliche Nebenwirkungen mit Angabe von Häufigkeiten, aufgelistet nach Organsystemen.

Häufigkeit:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten</i>	- Allergische Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Selten</i>	- Appetitveränderungen
	<i>nicht bekannt</i>	- Hypoglykämie, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Selten</i>	Folgende Nebenwirkungen können hinsichtlich Art und Stärke individuell unterschiedlich sein (siehe unten): - Stimmungsveränderungen (z.B. gehobene Stimmung, Dysphorie), - Veränderungen der Aktivität (z. B. Dämpfung, Steigerung) - Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen) - Halluzinationen - Konfusion - Schlafstörungen - Alpträume - Abhängigkeit (siehe unten)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig</i>	- Schwindel
	<i>Häufig</i>	- Kopfschmerzen - Benommenheit
	<i>Selten</i>	- Epileptische Krampfanfälle (siehe unten) - Parästhesie - Tremor
	<i>Sehr selten</i>	- Vertigo
	<i>Nicht bekannt</i>	- Serotoninsyndrom
Augenerkrankungen	<i>Selten</i>	- Verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	- Kardiovaskuläre Regulation (z.B. Palpitation, Tachykardie, posturale Hypotension, Kreislaufkollaps). Diese Wirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet sind.
	<i>Selten</i>	- Bradykardie, Blutdruckanstieg
Gefäßerkrankungen	<i>Sehr selten, (einschließlich Einzelfälle)</i>	- Flush

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr selten</i>	- Verschlimmerung von Asthma, Atemdepression (siehe unten)
	<i>Nicht bekannt</i>	- Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig</i>	- Übelkeit, Erbrechen
	<i>Häufig</i>	- Obstipation, Mundtrockenheit
	<i>Gelegentlich</i>	- Brechreiz, gastrointestinale Irritationen (Magendruck, Völlegefühl)
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Sehr selten</i>	- Leberenzymwerterhöhungen (wenige Einzelfälle wurden berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig</i>	- Schwitzen
	<i>Gelegentlich</i>	- Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Rash, Urtikaria)
Skelettmuskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Selten</i>	- Motorische Schwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Selten</i>	- Miktionsstörungen (Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Harnverhalten)
Allgemeine Beschwerden	<i>Häufig</i>	- Ermüdung

Nach der Verabreichung von Tramadol können psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich ihrer Stärke und Art (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) individuell unterschiedlich in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten oder Wahrnehmungsstörungen), Halluzinationen, Konfusion, Schlafstörungen und Alpträume.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Adamon 50 mg - Schmelztabletten 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Entzugserscheinungen sind ähnlich dem Opiat-Entzug und können sich folgendermaßen äußern: Erregung, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperaktivität, Tremor und gastrointestinale Beschwerden.

Epileptische Krampfanfälle sind selten und treten überwiegend nach hoher Tramadol-Dosierung auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche die Krampfschwelle erniedrigen können oder selbst krampfauslösend wirken können (z. B. Antidepressiva oder Antipsychotika, siehe auch Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht erwiesen ist. Über Atemdepression wurde berichtet. Sie kann vor allem bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosierungen und bei gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfenden Substanzen auftreten (siehe Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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

Die Symptome der Überdosierung sind typisch wie bei anderen opioiden Analgetika und schließen Miosis, Erbrechen, Hypotension, Kreislaufversagen, Sedierung und Koma, epileptische Anfälle und Atemdepression ein. Darüber hinaus kann es zu einer respiratorischen Insuffizienz kommen. Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Es sollten unterstützende Maßnahmen, wie Freihalten der Atemwege und Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Funktion eingeleitet werden; als Antidot kann bei Atemdepression Naloxon angewendet werden. Krampfanfälle können mit Diazepam behandelt werden. Die Anwendung von Naloxon kann das Anfallsrisiko erhöhen. Die Anwendung von Benzodiazepinen (intravenös) sollte bei Patienten mit einem epileptischen Anfall erwogen werden.

Tramadol wird durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur geringfügig aus dem Serum entfernt. Daher ist die Behandlung der akuten Intoxikation mit Adamon 50 mg - Schmelztabletten durch Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Detoxifizierung nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Analgetika, andere Opiode, ATC Code: N02AX02

Wirkmechanismus:

Tramadol ist ein zentral wirksames Schmerzmittel. Es ist ein nicht selektiver, reiner Agonist bei my-, delta- und kappa-Opioidrezeptoren mit einer höheren Affinität für den my-Rezeptor. Weitere Mechanismen, die zu der schmerzstillenden Wirkung beitragen können, sind die Hemmung der neuronalen Noradrenalin-Wiederaufnahme und die Verstärkung der Serotoninfreisetzung.

Tramadol hat antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin beeinträchtigt Tramadol die Atmung über eine weite therapeutische Dosis nicht. Die Wirkungen von Tramadol auf das Herzkreislaufsystem sind vergleichsweise gering. Das Potential von Tramadol beträgt 1/10 bis 1/6 von Morphin.

Pädiatrische Population

Die Auswirkungen der enteralen und parenteralen Verabreichung von Tramadol wurden in klinischen Studien untersucht, an denen mehr als 2000 pädiatrische Patienten im Alter von Neugeborenen bis 17 Jahren beteiligt waren. Die Indikationen für die Schmerzbehandlung, die in diesen Studien untersucht wurden, umfassten Schmerzen nach Operationen (vor allem im Bauchbereich), nach chirurgischen Zahnextraktionen, durch Frakturen, Verbrennungen und Traumata sowie andere schmerzhafte Zustände, die eine schmerzstillende Behandlung für voraussichtlich mindestens 7 Tage erforderten.

Bei Einzeldosen von bis zu 2 mg/kg oder Mehrfachdosen von bis zu 8 mg/kg pro Tag (bis zu einem Maximum von 400 mg pro Tag) war die Wirksamkeit von Tramadolhydrochlorid höher als die eines Placebos und höher oder gleich wie die von Paracetamol, Nalbuphin, Pethidin oder niedrig dosiertem Morphin. Die durchgeführten Untersuchungen bestätigten die Wirksamkeit von Tramadol. Das

Sicherheitsprofil von Tramadol war bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die älter als 1 Jahr waren, ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Tramadol fast vollständig resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 70% nach Einzeldosis und steigt bis auf ca. 90% im Steady State an.

Nach der Verabreichung einer einzigen oralen Tramadolhydrochlorid-Dosis von 100 mg an junge gesunde Probanden waren Plasmakonzentrationen innerhalb von ca. 15-45 Minuten mit einem Mittelwert C_{max} von 280 bis 308 ng/ml und einer t_{max} von 1,6 bis 2 Stunden nachweisbar.

In einer spezifischen Studie, in der Schmelztabletten mit schnell freisetzenden Kapseln verglichen wurden, ergab die einmalige Gabe von 50 mg Adamon bei gesunden Freiwilligen ein mittleres AUC 1102 ± 357 ng*h/ml, ein mittleres C_{max} 141 ± 39 ng/ml und ein mittleres t_{max} von 1,5 Stunden. Somit wurde die Bioäquivalenz zu 50 mg schnell freisetzenden Kapseln festgestellt (AUC 1008 ± 285 ng*h/ml; C_{max} 139 ± 37 ng/ml; t_{max} 1,5 Stunden).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Tramadol beträgt etwa 20%. Sie ist im therapeutischen Bereich unabhängig von der Plasmakonzentration der Substanz.

Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke. Tramadol und sein Metabolit O-Desmethyltramadol sind in sehr geringen Mengen in der Muttermilch (0,1% bzw. 0,02% der applizierten Dosis) nachzuweisen.

Tramadol hat eine hohe Gewebeaffinität, mit einem ungefähren Verteilungsvolumen von 3 bis 4 l/kg.

Biotransformation

Tramadol wird von Cytochrom P450 Isoenzym CYP2D6 metabolisiert. Es erfährt eine Biotransformation in eine Reihe von Metaboliten hauptsächlich durch N- und O-Demethylierung. O-Desmethyltramadol scheint der pharmakologisch aktivste Metabolit mit schmerzstillender Wirkung bei Nagetieren zu sein. Es ist 2- bis 4-fach effektiver als Tramadol.

Da Menschen einen höheren Prozentsatz unveränderten Tramadols ausscheiden als Tiere, wird angenommen, dass der Beitrag dieses Metaboliten zu der schmerzstillenden Aktivität bei Menschen wahrscheinlich geringer ist als bei Tieren. Bei Menschen liegt die Plasmakonzentration dieses Metaboliten bei ca. 25% derjenigen des unveränderten Tramadols.

Die Hemmung eines oder beider Isoenzym-Typen, CYP3A4 und CYP2D6, die an der Tramadol-Biotransformation beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration des Tramadols oder seines aktiven Metaboliten beeinträchtigen.

Elimination

Für Tramadol ergab sich eine terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) bei jungen Probanden von $6,0 \pm 1,5$ Stunden. Für O-Desmethyltramadol war $t_{1/2\beta}$ (6 gesunde Freiwillige) 7,9 Stunden (Bereich 5,4 - 9,6 Stunden).

Bei Verabreichung von C^{14} -markiertem Tramadol bei Menschen wurden ca. 90% über die Nieren ausgeschieden, die restlichen 10% über die Faeces.

Die Pharmakokinetik von Tramadol weist bei Probanden bis zu 75 Jahren nur eine geringe

Altersabhängigkeit auf. Bei Probanden über 75 Jahre betrug die $t_{1/2\beta}$ nach oraler Verabreichung $7,0 \pm 1,6$ Stunden.

Weil Tramadol sowohl metabolisch als auch renal ausgeschieden wird, kann die terminale Eliminationshalbwertszeit bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion verlängert sein. Die Verlängerung der $t_{1/2\beta}$ -Werte ist jedoch relativ gering, wenn mindestens eines der Organe normal arbeitet. Bei Patienten mit Leberzirrhose war die $t_{1/2\beta}$ von Tramadol im Mittel $13,3 \pm 4,9$ Stunden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 5 ml/min) betrugen die Werte $11 \pm 3,2$ Stunden.

PK/PD

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil.

Die PK/PD ist dosisabhängig, jedoch mit großen Abweichungen. Eine Serumkonzentration von 100 - 300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

Pädiatrische Population

Die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol nach einer Einzeldosis und oralen Mehrfachgaben an Probanden im Alter von 1 bis 16 Jahren war in der Regel ähnlich der von Erwachsenen, bei denen die Dosis an das Körpergewicht angepasst worden war. Allerdings konnte eine höhere inter-individuelle-Variabilität bei Kindern im Alter von 8 Jahren und darunter festgestellt werden.

Bei Kindern unter einem Jahr wurden die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol untersucht, aber nicht vollständig charakterisiert. Informationen aus Studien, die diese Altersgruppe inkludierten, deuten darauf hin, dass die Bildungsrate von O-Desmethyltramadol durch CYP2D6 bei Neugeborenen kontinuierlich zunimmt, und es wird angenommen, dass die CYP2D6-Aktivitätslevel eines Erwachsenen im Alter von etwa einem Jahr erreicht werden. Darüber hinaus können unausgereifte Glukuronidierungssysteme und die unausgereifte Nierenfunktion bei Kindern unter einem Jahr zu einer verlangsamten Eliminierung und zu einer Akkumulation von O-Desmethyltramadol führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit einzelnen und mehrfachen Dosen (Nagetiere und Hunde) ist eine Tramadol-Exposition, die 10-mal über der humantherapeutischen Exposition liegt, notwendig, bevor eine Toxizität (Hepatotoxizität) beobachtet wird. Die Toxizitätssymptome sind typisch für Opioide, und schließen Unruhe, Ataxie, Erbrechen, Tremor, Dyspnoe und Krampfanfälle ein.

Bei der Tramadol-Exposition (größer als beim Menschen) in Toxizitätsstudien an Nagetieren über deren Lebensdauer konnte kein karzinogenes Risiko aufgezeigt werden und zahlreiche *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitäts-Tests fielen negativ aus.

Keine teratogenen Effekte wurden in Tierversuchen bei Ratten und Kaninchen festgestellt, die einer Tramadol-Dosis ausgesetzt wurden, die einer bis zu 7-fachen humantherapeutischen Dosis entsprach. Minimale embryotoxische Effekte (späte Ossifikation) wurden in den Versuchen festgestellt. Es wurden in den Versuchen keine Effekte auf die Fruchtbarkeit oder die Entwicklung des Nachwuchses festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Ethylcellulose
Copovidon
Siliciumdioxid
Mannitol (E421)

Crospovidon
Aspartam (E951)
Pfefferminz-Rootbeer-Geschmack
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tabletten in Blistern, die aus zwei Schichten bestehen:

- aus einem Polyamid/Aluminium/Poly(vinylchlorid)-Komplex
- aus einer Aluminiumschicht.

Packungsgrößen mit 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25733

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Februar 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

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