

# Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramadol 1A Pharma 50 mg - Kapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartgelatine-Kapseln mit gelbem Kapselunterteil und grüner Kappe.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Tramadol 1A Pharma darf nicht länger als unbedingt nötig angewendet werden.

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.

Soweit nicht anders verordnet, soll Tramadol 1A Pharma wie folgt dosiert werden:

#### ***Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren:***

Im Allgemeinen wird 1 Tramadol 1A Pharma 50 mg - Kapsel als Einzeldosis (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid) verabreicht. Tritt innerhalb von 30 – 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so kann eine zweite Tramadol 1A Pharma 50 mg - Kapsel gegeben werden. Ist nach klinischen Erfahrungen bei schweren Schmerzzuständen ein höherer Analgetika-Bedarf zu erwarten, so können 100 mg als Einzeldosis verabreicht werden.

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

*Maximale Tagesdosen* von insgesamt 400 mg Tramadolhydrochlorid (= 8 Tramadol 1A Pharma 50 mg - Kapseln) sollen im Regelfall nicht überschritten werden. Bei der Behandlung von Tumorschmerzen und postoperativen Schmerzzuständen können jedoch auch deutlich höhere Tagesdosen erforderlich sein.

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 – 8 Stunden an. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach festem Zeitplan der Vorzug zu geben.

**Kinder im Alter von 1 – 12 Jahren:**

Die bislang vorliegenden Erfahrungen zeigen, dass Tramadolhydrochlorid bei Kindern ab 1 Jahr mit 1 – 2 mg/kg KG als Einzeldosis eingesetzt werden kann. Hierfür stehen Tramadol 1A Pharma 100 mg/ml - Tropfen zur Verfügung.

**Ältere Patienten:**

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

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

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist die Ausscheidung von Tramadol verzögert. Bei *akuten Schmerzzuständen* ist es selten erforderlich, eine Dosisanpassung vorzunehmen, da in diesen Fällen das Präparat selten bzw. nur einmal eingenommen wird.

Bei *chronischen Schmerzzuständen* ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei einer Wirkstoffkumulation aufgrund der Störung der Nieren- und Leberfunktion die Wirkdauer verlängert sein kann. Bei diesen Patienten soll eine Verlängerung des Dosisintervalls gemäß den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig abgewogen werden. Dosiserhöhungen sind sorgfältig zu überwachen.

An Patienten mit schwerer Leber- und /oder Niereninsuffizienz sollen Tramadol 1A Pharma Kapseln nicht verabreicht werden.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind mit ausreichend Flüssigkeit, unabhängig von den Mahlzeiten, einzunehmen.

**Dauer der Anwendung**

Tramadol 1A Pharma sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine längerdauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol 1A Pharma erforderlich erscheint, sollte in kurzen Abständen eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

**4.3 Gegenanzeigen**

Tramadol 1A Pharma ist kontraindiziert

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirkenden Analgetika, Opioiden oder anderen Psychopharmaka.
- bei Patienten, die Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten oder bei denen MAO-Hemmer innerhalb der letzten zwei Wochen angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten mit Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Tramadol 1A Pharma darf nicht als Substitutionstherapie bei Drogenabhängigkeit verwendet werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei therapeutischer Dosierung wurde über Entzugssymptome mit einer Häufigkeit von 1 zu 8.000 berichtet.

Aufgrund dieses Risikos sollte die klinische Notwendigkeit der Fortsetzung der schmerzstillenden Behandlung regelmäßig überprüft werden.

Tramadol 1A Pharma darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei

- Abhängigkeit von Opioiden
- Kopfverletzungen, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Schock
- Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird
- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
- Patienten mit gesteigerter Opioidempfindlichkeit.

Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Drogenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol 1A Pharma nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

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

Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol 1A Pharma nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

Tramadol 1A Pharma eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opioidabhängigen.

Obwohl Tramadolhydrochlorid ein Opioidantagonist ist, kann es Morphin-Entzugssymptome nicht unterdrücken.

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

Bei der Einnahme von Tramadolhydrochlorid 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 Tramadolhydrochlorid das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadolhydrochlorid behandelt werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol 1A Pharma und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Tramadol 1A Pharma zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

#### CYP2D6-vermittelter Metabolismus

Tramadol 1A Pharma 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 üblicherweise 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 1A Pharma bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie wegen obstruktiver Schlafapnoe zu seltenen, aber lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen geführt hat. Wenn Tramadol 1A Pharma 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 1A Pharma wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen, deren Atemfunktion unter Umständen eingeschränkt ist, einschließlich bei neuromuskulären Störungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder der Lunge, multiplem Trauma oder extensiven chirurgischen Eingriffen. Diese Faktoren können zu einer Verschlechterung der Symptome einer Opioid-Toxizität führen.

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Tramadol 1A Pharma darf nicht gemeinsam mit **MAO-Hemmern** angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmern behandelt wurden, wurden lebensbedrohende Wechselwirkungen gesehen, die das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern sind bei Tramadol 1A Pharma nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadolhydrochlorid und Substanzen, die ebenfalls dämpfend auf das Zentralnervensystem wirken (z.B. Tranquilizer, Schlafmittel, Alkohol), ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte (z.B. Müdigkeit, Atemdepression) zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) und Tramadol 1A Pharma ist nicht empfehlenswert, da die theoretische Möglichkeit besteht, dass die analgetische Wirkung eines reinen Agonisten (Tramadol 1A Pharma) abgeschwächt wird und Entzugserscheinungen auftreten können.

Tramadol 1A Pharma kann Krämpfe auslösen und das Potential von Neuroleptika, 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 Verabreichung von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist verbunden mit einer leichten Verlängerung der Halbwertszeit von Tramadolhydrochlorid. Dies ist aber nicht klinisch relevant.

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können aufgrund der Senkung der Konzentrationen von Tramadolhydrochlorid und seinen aktiven Metaboliten im Blut eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

Andere Morphinderivate (einschließlich Anti-Tussiva, Substitutionsbehandlungen), Benzodiazepine, Barbiturate: erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die bei einer Überdosierung tödlich sein kann.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Tramadolhydrochlorid und serotonergen Arzneimitteln, wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann zu einer Serotoninvergiftung führen. Die Wahrscheinlichkeit für ein Serotonin-Syndrom ist groß, wenn eines der folgenden Symptome beobachtet wurde:

- Spontaner Klonus
- Induzierbar oder okulärer Klonus mit Unruhe oder Schwitzen
- Tremor und Hyperreflexie
- Hypertonie und Körpertemperatur > 38°C und induzierbarer oder okulärer Klonus.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadolhydrochlorid und Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, da bei einigen Patienten erhöhte INR-Werte im Zusammenhang mit starken Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

Andere CYP3A4-hemmende Substanzen, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl den Metabolismus von Tramadolhydrochlorid (N-Demethylierung) als auch möglicherweise den des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Gabe von Ritonavir kann die Serumkonzentration von Tramadolhydrochlorid erhöhen und zur Toxizität von Tramadol 1A Pharma führen.

In einer begrenzten Anzahl an Studien steigerte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron den Bedarf an Tramadolhydrochlorid bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Tierstudien mit Tramadolhydrochlorid zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf Organentwicklung, Knochenwachstum und Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, jedoch keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Tramadolhydrochlorid überwindet die Plazenta. Über die Unbedenklichkeit von Tramadolhydrochlorid in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Beweise vor, deshalb soll Tramadol 1A Pharma nicht an schwangere Frauen verabreicht werden.

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

### **Stillzeit**

Ca. 0,1 % der an 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 1A Pharma sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ sollte während der Behandlung mit Tramadol 1A Pharma nicht gestillt werden. Nach einer einmaligen Gabe von Tramadol ist es im Allgemeinen nicht notwendig, das Stillen zu unterbrechen.

### **Fertilität**

Anwendungsbeobachtungen weisen nicht auf Wirkungen von Tramadolhydrochlorid auf die Fertilität hin. Tierstudien zeigten keinen Effekt von Tramadolhydrochlorid auf die Fertilität.

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

Tramadol 1A Pharma kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Benommenheit und verschwommenes Sehen das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

In diesen Fällen sollten Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, Maschinen bedienen oder Arbeiten ohne sicheren Halt ausführen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Tramadol 1A Pharma auftreten, sind Übelkeit und Schwindel, die bei jeweils über 10 % der Patienten auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich:  $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten:  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Sehr selten:  $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### Erkrankungen des Immunsystems

*Selten:* allergische Reaktionen (z.B. Atemnot, Bronchospasmus, „pfeifende“ Atemgeräusche, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie (Schockreaktionen [plötzliches Kreislaufversagen]).

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Selten:* Appetitveränderungen

*Nicht bekannt:* Hypoglykämie

### Psychiatrische Erkrankungen

*Selten:* Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Delirium, Ängstlichkeit und Alpträume.

Psychische Beschwerden können nach einer Behandlung mit Tramadol 1A Pharma auftreten, wobei ihre Intensität und ihr Wesen individuell unterschiedlich in Erscheinung treten (je nach Persönlichkeit und Dauer der Anwendung). Hierbei kann es sich um Stimmungsveränderungen (meist gehobene, gelegentlich auch gereizte Stimmung), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (Veränderung der Sinneswahrnehmung und des Erkennens, was zu Fehlern im Entscheidungsverhalten führen kann) handeln. Es kann zu einer Arzneimittelabhängigkeit kommen.

Symptome einer Arzneimittelentzugsreaktion, ähnlich wie bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome.

Andere Symptome, die sehr selten beim Absetzen von Tramadolhydrochlorid beobachtet wurden: Panikattacken, starke Ängstlichkeit, Halluzinationen, Parästhesie, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Probleme (z. B. Verwirrtheit, Wahnvorstellung, Entpersönlichung, Derealisation, Paranoia).

### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr häufig:* Schwindel

*Häufig:* Kopfschmerz, Benommenheit

*Selten:* Sprachstörungen, Parästhesien, Zittern, epileptiforme Krampfanfälle, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope

Epileptiforme Krampfanfälle traten überwiegend nach Anwendung hoher Tramadolhydrochlorid-Dosierungen auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die selbst krampfauslösend wirken können oder die Krampfschwelle erniedrigen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### Augenerkrankungen

*Selten:* verschwommene Sicht, Mydriasis, Miosis

### Herzerkrankungen

*Gelegentlich:* Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei i.v.-Verabreichung bzw. bei aufrechter Körperhaltung und körperlicher Belastung auftreten.

*Selten:* Bradykardie

### Gefäßerkrankungen

*Gelegentlich:* kardiovaskuläre Regulation (posturale Hypotonie, Kreislaufkollaps). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei i.v.-Verabreichung bzw. bei aufrechter Körperhaltung und körperlicher Belastung auftreten.

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

*Selten:* Atemdepression, Dyspnoe

Bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosierungen und bei gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5), kann eine Atemdepression auftreten.

Über eine Verschlimmerung von Asthma ist berichtet worden, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Wirkstoff Tramadolhydrochlorid nicht hergestellt werden konnte.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Sehr häufig:* Übelkeit

*Häufig:* Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit

*Gelegentlich:* Brechreiz, Durchfall, Magenbeschwerden (z.B. Magendruck, Völlegefühl, Blähungen)

#### Leber- und Gallenerkrankungen

*Sehr selten:* In wenigen Einzelfällen wurden Leberenzymwerterhöhungen in zeitlichem Zusammenhang mit der therapeutischen Verwendung von Tramadolhydrochlorid berichtet.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Häufig:* Hyperhidrosis

*Gelegentlich:* Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria)

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

*Selten:* verminderte Muskelkraft

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Selten:* Miktionsstörungen (Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Harnverhalten) bzw. verminderte Diurese

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Erschöpfung

#### Untersuchungen

*Selten:* erhöhter Blutdruck

#### 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 Intoxikation mit Tramadolhydrochlorid eine Symptomatik wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum komatösen Zustand, Krämpfen und Atemdepression bis hin zur Atemlähmung zu rechnen.



### **Therapie von Intoxikationen**

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

Antidot bei Atemdepression: Naloxon. Bei Anwendung von Naloxon besteht ein Risiko von vermehrten Krampfanfällen. Bei zerebralen Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam i.v. angewendet werden.

Im Falle einer Intoxikation mit oralen Formulierungen ist eine gastrointestinale Dekontaminierung mit Aktivkohle oder eine Magenspülung nur innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme von Tramadol Überdosierung empfehlenswert. Eine gastrointestinale Dekontaminierung zu einem späteren Zeitpunkt kann bei Intoxikation mit besonders hohen Mengen oder Formulierungen mit verzögerter Freisetzung hilfreich sein.

Tramadolhydrochlorid kann durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur in geringem Maße aus dem Blutserum entfernt werden. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol 1A Pharma Kapseln nicht geeignet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Opiode  
ATC-Code: N02AX02

Tramadolhydrochlorid ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner Agonist an  $\mu$ -  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren mit größerer Affinität an  $\mu$ -Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie die Verstärkung der Serotonin-Freisetzung.

Tramadolhydrochlorid besitzt eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin besitzt Tramadolhydrochlorid in analgetischen Dosen über einen weiten Bereich keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität weniger beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadolhydrochlorid wird mit  $1/10$  (ein Zehntel) bis  $1/6$  (ein Sechstel) derjenigen von Morphin angegeben.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Auswirkungen von enteraler und parenteraler Verabreichung von Tramadolhydrochlorid 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 Tramadolhydrochlorid gegenüber Placebo überlegen und größer oder gleich zu Paracetamol, Nalbuphin, Pethidin oder niedrigdosiertem Morphin. Die durchgeführten Studien bestätigten die Wirksamkeit von Tramadolhydrochlorid. Das Sicherheitsprofil von Tramadolhydrochlorid 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 (100 mg) rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tramadolhydrochlorid beträgt nach oraler Verabreichung unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme im Mittel 68 %, nach rektaler Applikation 79 % und nach i.m.

Applikation im Mittel 100 %. Der First-Pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe maximal 30 % und nach rektaler Gabe maximal 20 %.

### **Verteilung**

Die Substanz weist eine hohe Gewebeaffinität ( $V_{d\beta} = 203 \pm 40$  l) auf. Die Eiweißbindung beläuft sich auf 20 %.

Nach oraler Verabreichung von 100 mg Tramadolhydrochlorid in flüssiger oraler Darreichungsform beträgt die maximale Plasmakonzentration  $C_{max} = 309 \pm 90$  ng/ml ( $t_{max} = 1,2$  h, rechnerisch ermittelt) und nach gleicher Dosis in fester oraler Darreichungsform  $C_{max} 280 \pm 49$  ng/ml ( $t_{max} = 2$  h).

Tramadolhydrochlorid 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).

Die Hemmung einer oder beider Arten der Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6, die an der Biotransformation von Tramadol 1A Pharma beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadol 1A Pharma oder seinem aktiven Metaboliten beeinflussen.

### **Biotransformation**

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

### **Elimination**

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

Die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2B}$  beträgt unabhängig von der Art der Applikation 5 – 7 h, bei Patienten über 65 Jahren ist sie geringfügig verlängert.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

siehe oben ‚Verteilung‘

### **Störungen der Leber- und/oder Nierenfunktion**

Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeit gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminationshalbwertszeiten von  $13,3 \pm 4,9$  h (Tramadolhydrochlorid) bzw.  $18,5 \pm 9,4$  h (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 h bzw. 3,6 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.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Pharmakokinetik von Tramadolhydrochlorid 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 Tramadolhydrochlorid 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.

### ***Linearität: Dosis-Wirkungsbeziehung***

Tramadolhydrochlorid zeigt im therapeutischen Dosisbereich lineare Pharmakokinetik.

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.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### ***a) Toxizität bei einmaliger Gabe***

Das Vergiftungsbild bei einmaliger Verabreichung von Tramadolhydrochlorid in toxischer Dosierung zeigte weitgehend unabhängig von Tierart und Applikationsart: Bewegungsunruhe, Ataxie, später herabgesetzte Spontanaktivität, Salivation, Erbrechen (Hund), Pupillenerweiterung, Exophthalmus, Tremor, Krämpfe, Zyanose und Dyspnoe.

### ***b) Toxizität bei wiederholter Gabe***

Bei wiederholter oraler und parenteraler Applikation von Tramadolhydrochlorid über 6 – 26 Wochen an Ratten und Hunden sowie oraler Gabe über 12 Monate an Hunden ergaben die hämatologischen, klinisch-chemischen und histologischen Untersuchungen keinen Anhalt für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über der therapeutischen Dosis lagen, traten zentralnervös bedingte Erscheinungen auf (Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe, verminderte Gewichtszunahme). Reaktionslos vertrugen Ratten und Hunde orale Dosen von 20 bzw. 10 mg/kg Körpergewicht sowie Hunde rektal 20 mg/kg Körpergewicht.

### ***c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential***

In einigen in vitro-Testsystemen wurden Hinweise auf mutagene Effekte gesehen. In vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Effekte. Tramadolhydrochlorid ist nach vorliegendem Erkenntnismaterial als nicht mutagene Substanz einzustufen.

Studien zum tumorerzeugenden Potential von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorinzidenzen.

In der Studie an Mäusen wurde beobachtet: Eine erhöhte Inzidenz für Leberzelladenome bei männlichen Tieren (dosisabhängig ab 15 mg/kg, jedoch nicht signifikant erhöht) und ein Anstieg der Lungentumore bei weiblichen Tieren aller Dosisgruppen (signifikant erhöht, aber nicht dosisabhängig).

### ***d) Reproduktionstoxizität***

Tramadolhydrochloriddosierungen ab 50 mg/kg pro Tag verursachten bei Ratten maternaltoxische Effekte und führten zu einem Anstieg der Neugeborenensterblichkeit. Bei den Nachkommen traten Retardierungen in Form von Ossifikationsstörungen und verzögerter Vaginal- und Augenöffnung auf. 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**

Kapselinhalt: Calciumhydrogenphosphat, Natriumstärkeglykolat, Magnesiumstearat

Kapseloberteil: Gelatine, Indigotin (E-132), gelbes Eisenoxid (E-172), Titandioxid (E-171)

Kapselunterteil: Gelatine, gelbes Eisenoxid (E-172), Titandioxid (E-171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PP/Alu und PVC/Alu - Blisterpackung mit 10 und 30 Stück.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-24617

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.07.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.04.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2018

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

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