

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Tramadol STADA® 100 mg Retardtabletten
 Tramadol STADA® 150 mg Retardtabletten
 Tramadol STADA® 200 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Tramadol STADA® 100 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Tramadol STADA® 150 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 150 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 0,264 mg Tartrazin (E102).

Tramadol STADA® 200 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 200 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 1,407 mg Tartrazin (E102).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt. 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Tramadol STADA® 100 mg Retardtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Retardtablette.

Tramadol STADA® 150 mg Retardtabletten

Hellgelbe, oblonge Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tramadol STADA® 200 mg Retardtabletten

Gelbe, oblonge Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung mäßig starker bis starker Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzlinderung ausreichende Dosis gewählt werden. Tagesgesamt Dosen von 400 mg Tramadolhydrochlorid sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

Es wird empfohlen, die Dosis langsam zu titrieren, um vorübergehende Nebenwirkungen zu minimieren. Die Dosis wird als angemessen betrachtet, wenn damit über das gesamte Dosisintervall eine ausreichende

Schmerzkontrolle ohne oder zumindest nur mit tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht wird.

Soweit nicht anders verordnet, soll Tramadol STADA® wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die übliche Anfangsdosis beträgt 100 mg Tramadolhydrochlorid zweimal täglich morgens und abends. Bei unzureichender Schmerzlinderung kann die Dosis auf 150 mg oder 200 mg Tramadolhydrochlorid zweimal täglich erhöht werden.

Tramadol STADA® sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechender Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol STADA® erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Kinder und Jugendliche

Tramadol STADA® ist nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahren.

Ältere Patienten

Im Regelfall ist eine Dosisanpassung bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei älteren Patienten über 75 Jahren kann es zu einer verlängerten Elimination kommen. Daher muss, falls notwendig, das Dosierungsintervall entsprechend dem Bedarf des Patienten verlängert werden.

Leber- und Niereninsuffizienz/Dialyse

Bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer Nieren- und/oder schwerer Leberinsuffizienz wird Tramadol STADA® nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten oder Tablettenhälften (*nur für Tramadol STADA® 150 mg/- 200 mg Retardtabletten*) werden im Abstand von 12 Stunden im Ganzen unzerteilt und unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Tramadol STADA® Retardtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Tramadol STADA® 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 Behand-

lung 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

Tramadol STADA® ist kontraindiziert

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei akuten Vergiftungen durch Alkohol, Hypnotika, Analgetika, Opioide oder Psychopharmaka,
- bei Patienten, die derzeit MAO-Hemmer erhalten oder diese innerhalb der letzten 14 Tage eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.5),
- bei Epilepsiepatienten, deren Krankheit durch eine Behandlung nicht angemessen kontrolliert werden kann,
- zur Drogensubstitution.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol STADA® darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Abhängigkeit von Opioiden, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion sowie bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll Tramadol STADA® nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion, oder wenn gleichzeitig ZNS-dämpfende Arzneimittel verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn die empfohlene Tageshöchstdosis deutlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), sollte die Behandlung mit Vorsicht durchgeführt werden, da die Möglichkeit einer Atemdepression unter diesen Umständen nicht ausgeschlossen werden kann.

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.

Bei der Einnahme von Tramadolhydrochlorid in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Gabe von Dosen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstdosis (400 mg) hinausgehen. Außerdem kann Tramadol bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

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

Warnhinweis zum Farbstoff:

Tramadol STADA® 150 mg/- 200 mg Retardtabletten enthalten den Farbstoff Tartrazin (E102). Tartrazin kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

Leber- und/oder Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

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 %

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.

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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen 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 STADA® 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 einer Atemdepression und Sedierung hin 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramadol STADA® darf nicht mit MAO-Hemmstoffen 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 Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol STADA® nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol STADA® und Arzneimitteln, die ebenfalls dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol, ist mit einer Verstärkung der ZNS-Effekte zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol STADA® und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen An-

wendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) sind aufgrund von Ergebnissen pharmakokinetischer Studien klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahydrocannabinol) erhöhen.

Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol und serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Coumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) ist Vorsicht geboten, da bei einigen Patienten erhöhte INR-Werte mit größeren Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

Andere CYP3A4-hemmende Wirkstoffe, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als auch möglicherweise den des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Die Opioid-Aktivität von Tramadolhydrochlorid ist von einer Aktivierung über den CYP2D6-Metabolismus abhängig. Arzneimittel, die CYP2D6 hemmen, können die Wirkung von Tramadolhydrochlorid verringern.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Wirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und neonatale Mortalität. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet. Tramadol passiert die Plazentaschranke. Die Sicherheit einer Anwendung von Tramadol während der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht ausreichend belegt. Tramadol sollte daher nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden.

Vor oder während der Geburt gegeben, beeinflusst Tramadol nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Bei Neugeborenen kann es, in der Regel klinisch nicht relevante, Veränderungen der Atemfrequenz induzie-

ren. Eine chronische Anwendung während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu Entzugssymptomen 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 sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ sollte während der Behandlung mit Tramadol nicht gestillt werden. Nach einer einmaligen Gabe von Tramadol ist es im Allgemeinen nicht notwendig, das Stillen zu unterbrechen.

Fertilität

Postmarketingbeobachtungen geben keinen Hinweis auf einen Effekt von Tramadol auf die Fertilität. Tierstudien haben keinen Effekt von Tramadol auf die Fertilität gezeigt.

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

Tramadol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Tramadol STADA® kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Auswirkungen wie Schläfrigkeit und Schwindel hervorrufen und kann daher das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen psychotrop wirkenden Substanzen.

Daher sollen in diesem Zeitraum keine Fahrzeuge geführt oder Maschinen bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Benommenheit, die jeweils bei 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. Dyspnoe, Bronchospasmus, Keuchen, angio-neurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitveränderungen.
Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Nach Anwendung von Tramadol können verschiedenartige psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke

und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) ausgeprägt sind. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist euphorische Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen). Es kann zu einer Arzneimittelabhängigkeit kommen.

Folgende Symptome eines Drogenentzugssyndroms, ähnlich wie bei Opiaten, können auftreten: Agitiertheit, Ängstlichkeit, Nervosität, Insomnie, Hyperkinesie, 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, De-realisation, Paranoia).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel.

Häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz.

Selten: Sprachstörungen, Parästhesien, Tremor, epileptiforme Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope.

Nicht bekannt: Serotoninsyndrom.

Krampfanfälle traten überwiegend nach hoher Tramadol-Dosierung auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche die Krampfschwelle erniedrigen können (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Augenerkrankungen

Selten: Miosis, verschwommene Sicht, Mydriasis.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Störungen der Herz-Kreislauf-Regulation (Palpitation, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere nach intravenöser Gabe und bei Patienten unter körperlicher Belastung auftreten.
Selten: Bradykardie.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Herz-Kreislauf-Regulation (orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps).

Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Gabe und unter körperlicher Belastung auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und 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.
Nicht bekannt: Schluckauf.

Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang konnte jedoch nicht hergestellt werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Brechreiz, Magen-Darm-Reizung (z.B. Magendruck, Blähungen), Diarrhö.

Leber- und Gallenerkrankungen

In wenigen Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol über Leberenzymwerterhöhungen berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrose.
Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Pruritus, Ausschlag, Urtikaria).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: motorische Schwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhalt).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.

Untersuchungen

Selten: erhöhter Blutdruck.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Tramadol STADA® 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zum komatösen Zustand, Krämpfen und Atemdepression bis hin zur Atemlähmung zu rechnen. Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln. Halten Sie die Atemwege frei (Aspiration!) sowie Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik aufrecht. Geben Sie als Antidot bei Atemdepression Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Nalo-

xon wirkungslos. Hier sollte Diazepam intravenös angewendet werden.

Im Falle einer Vergiftung mit oralen Darreichungsformen wird 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 mit Retardformulierungen sinnvoll sein.

Tramadol wird durch Hämodialyse oder -filtration nur geringfügig aus dem Serum eliminiert. Daher ist die alleinige Behandlung einer akuten Intoxikation mit Tramadol STADA® durch Hämodialyse oder -filtration nicht zur Entgiftung geeignet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Opioide.
ATC-Code: N02AX02.

Wirkmechanismus

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner Agonist an μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren mit größerer Affinität an μ -Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin und die Potenzierung der Serotoninfreisetzung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tramadol hat eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin verursacht Tramadol keine Atemdepression über einen weiten Dosisbereich. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität weniger beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit $\frac{1}{10}$ (ein Zehntel) bis $\frac{1}{6}$ (ein Sechstel) derjenigen von Morphin angegeben.

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen von enteraler und parenteraler Verabreichung von Tramadol wurden in klinischen Studien mit mehr als 200 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, Schmerzen infolge von Frakturen, Verbrennungen und anderen Traumata sowie andere schmerzhafte 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 im Vergleich 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 über 1 Jahr ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tramadol wird nach oraler Gabe zu etwa 90% resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 70% aufgrund einer niedrigen *First-pass*-Aktivität (höchstens 30%) und ist unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Nach Nüchterngabe von Tramadol 200 mg Retardtabletten wurden eine mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 280 ng/ml und eine mittlere t_{max} von 5,3 Stunden erreicht. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme blieben die Bioverfügbarkeit und die Retard-Eigenschaften von Tramadol 200 mg Retardtabletten erhalten. Tramadol besitzt eine hohe Gewebeeaffinität ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Die Proteinbindung beträgt maximal 20 %.

Tramadol passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Tramadol und sein O-Desmethylmetabolit werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (0,1% bzw. 0,02% der verabreichten Dosis).

Biotransformation

Beim Menschen wird Tramadol hauptsächlich durch N- und O-Desmethylierung sowie Konjugation der O-Desmethylierungsprodukte mit Glukuronsäure metabolisiert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Bei den anderen Metaboliten bestehen beträchtliche interindividuelle quantitative Unterschiede. Bis jetzt wurden 11 Metabolite im Urin gefunden. Tierexperimente haben gezeigt, dass O-Desmethyltramadol um den Faktor 2 bis 4 potenter ist als die Muttersubstanz.

Die Hemmung eines oder der beiden Isoenzym-Typen CYP3A4 (z.B. Azol-Antimykotika, Erythromycin, Ritonavir) und/oder CYP2D6 (z.B. Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin), die an der Biotransformation von Tramadol beteiligt sind, können die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Dasselbe gilt für Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin).

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast komplett über die Nieren ausgeschieden. Die kumulative Ausscheidung im Urin beträgt 90% der Gesamtradioaktivität der verabreichten Dosis. Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von Tramadol beträgt unabhängig vom Verabreichungsweg 6 Stunden, bei Patienten über 75 Jahren kann sie aber um den Faktor 1,4 verlängert sein. Die Halbwertszeit von O-Desmethyltramadol entspricht ungefähr der von Tramadol (7,9 h).

Linearität/Nicht-Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil. Die Relation zwischen Serumkonzentrationen und analgetischer Wirkung ist dosisabhängig, jedoch mit großen Abweichungen im Einzelfall. Eine Serumkonzentration

von 100 bis 300ng/ml ist im Regelfall wirksam.

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose liegt die Eliminationshalbwertszeit bei $13,3 \pm 4,9$ h (Tramadol) und $18,5 \pm 9,4$ h (O-Desmethyltramadol), in einem extremen Fall bei 22,3 h bzw. 36 h. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) waren die Werte $11 \pm 3,2$ h und $16,9 \pm 3$ h, in einem extremen Fall 19,5 h bzw. 43,2 h.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tramadol überwindet sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazentaschranke. Es findet sich in der Muttermilch zusammen mit seinem O-Desmethylderivat in sehr geringen Mengen (0,1% bis 0,02% der verabreichten Dosis).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol nach oraler Einzeldosis und Mehrfachdosis-Verabreichung an Patienten im Alter von 1 Jahr bis 16 Jahren war im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen, wenn die Dosierung bezogen auf das Körpergewicht eingestellt wurde, aber mit einer höheren interindividuellen Variabilität in Kindern im Alter von 8 Jahren und darunter.

Bei Kindern im Alter unter 1 Jahr, sind die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol untersucht, aber noch nicht vollständig charakterisiert worden. Informationen aus Studien, die diese Altersgruppe einschließen, deuten darauf hin, dass die Bildungsrate von O-Desmethyltramadol via CYP2D6 bei Neugeborenen kontinuierlich ansteigt und das Niveau der CYP2D6-Aktivität von Erwachsenen etwa im Alter von 1 Jahr erreicht. Darüber hinaus können ein nicht ausgereiftes Glucuronidierungssystem und eine nicht ausgereifte Nierenfunktion zu einer verlangsamten Elimination und Akkumulation von O-Desmethyltramadol bei Kindern im Alter unter 1 Jahr führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei wiederholter oraler und parenteraler Applikation von Tramadol über 6 bis 26 Wochen an Ratten und Hunde sowie oral über 12 Monate an Hunde ergaben die hämatologischen, klinisch-chemischen und histologischen Untersuchungen keinen Hinweis für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über dem therapeutischen Bereich lagen, traten zentralnervöse Erscheinungen auf: Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe und verminderte Gewichtszunahme. Reaktionslos vertrugen Ratten und Hunde orale Dosen von 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg Körpergewicht sowie Hunde rektale Dosen von 20 mg/kg Körpergewicht.

Bei Ratten verursachten Tramadol-Dosen ab 50 mg/kg pro Tag toxische Effekte bei den Muttertieren und führten zu einer Erhöhung der neonatalen Mortalität. Bei den Nachkommen traten Entwicklungsverzögerungen in Form von Störungen der Ossifikation und verzögerter Öffnung von Vagina und Augen auf.

Die männliche und weibliche Fertilität wurde nicht beeinflusst. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg pro Tag toxische Effekte bei den Muttertieren und Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

In einigen *In-vitro*-Testsystemen gab es Hinweise auf mutagene Effekte. *In-vivo*-Untersuchungen zeigten keinen derartigen Effekt. Tramadol kann nach vorliegendem Erkenntnisstand als nicht-mutagen eingestuft werden.

Studien zum tumorigenen Potenzial 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 wurden eine erhöhte Inzidenz für Leberzelladenome bei männlichen Tieren (ab 15 mg/kg dosisabhängig, nicht signifikant erhöht) und ein Anstieg der Lungentumoren bei weiblichen Tieren aller Dosisgruppen (signifikant, aber nicht dosisabhängig erhöht) beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tramadol STADA® 100 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Hypromellose 15000 (E 463), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Povidon K25 (E 1201), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

Filmüberzug:

Hypromellose 5 (E 463), Macrogol 6000 (E 1521), Polyacrylat-Dispersion 30%, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171).

Tramadol STADA® 150 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Hypromellose 15000 (E 463), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Povidon K25 (E 1201), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

Filmüberzug:

Hypromellose 5 (E 463), Macrogol 6000 (E 1521), Polyacrylat-Dispersion 30%, Talkum (E 553b), Tartrazin (E 102), Titandioxid (E 171).

Tramadol STADA® 200 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Hypromellose 15000 (E 463), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Povidon K25 (E 1201), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

Filmüberzug:

Hypromellose 5 (E 463), Macrogol 6000 (E 1501), Polyacrylat-Dispersion 30%, Talkum (E 553b), Tartrazin (E 102).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliester: PVC/Aluminiumfolie
Originalpackung mit 10, 20, 50 und 100 Retardtabletten.

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

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

51845.00.00
51845.01.00
51845.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Januar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. August 2009

10. Stand der Information

Mai 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin