

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tramadol STADA® 100 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung (= 40 Tropfen) enthält 200 mg Saccharose und 1 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

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

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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 Schmerztstillung ausreichende Dosis gewählt werden.

Die Dauer der analgetischen Wirkung hängt von der Schmerzintensität ab und beträgt 4–8 Stunden.

Da sich unter Behandlung mit Tramadol eine Abhängigkeit entwickeln kann, sollten die Therapiezeiträume kurz und intermittierend sein. Der Nutzen einer Langzeitbehandlung sollte gegen das Risiko einer Abhängigkeit sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Die übliche Einzeldosis beträgt 50 mg Tramadolhydrochlorid (20 Tropfen Tramadol STADA®). Ist die Schmerzkontrolle 30 bis 60 Minuten nach Gabe von 50 mg Tramadolhydrochlorid noch unzureichend, kann eine weitere Einzeldosis von 50 mg Tramadolhydrochlorid gegeben werden.

Kann bei starken Schmerzen keine ausreichende Schmerzbefreiung erreicht werden, sollte eine Einzeldosis von 100 mg Tramadolhydrochlorid verabreicht werden. Tritt keine Schmerzbefreiung ein, kann die Dosis erhöht werden, bis Schmerzbefreiung erreicht wird.

Eine Tageshöchstdosis von 400 mg Tramadol sollte nicht überschritten werden, außer unter bestimmten klinischen Umständen.

Kinder von 1 bis 12 Jahren

Kinder im Alter von 1–12 Jahren erhalten als Einzeldosis 1–2 mg Tramadolhydrochlorid pro kg Körpergewicht. Eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht bzw. eine Höchstdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden, außer unter bestimmten klinischen Umständen (siehe Abschnitt 5.1).

In der nachfolgenden Tabelle sind typische Dosen für verschiedene Altersstufen und Körpergewichtswerte aufgeführt: (1 Tropfen Tramadol STADA® enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid):

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

Ältere Patienten

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.

Tramadol wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz nicht empfohlen.

Hinweise

Die empfohlenen Dosierungen sind Richtwerte. Die Behandlung chronischer Schmerzen sollte gemäß eines festen Dosierungsschemas erfolgen.

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

Tramadol sollte niemals länger als unbedingt notwendig zur Schmerzbehandlung angewendet 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 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, Pfefferminzöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Vergiftungen durch Alkohol, Schlafmittel, zentral wirksame Analgetika, Opioide oder Psychopharmaka
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Behandlung angewendet haben, dürfen nicht mit Tramadol behandelt werden
- Patienten mit Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- Tramadol darf nicht zur Drogensubstitution angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

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 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.

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

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.

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 70% der kaukasischen Population diesen Mangel auf. Wenn der Patient jedoch ein ultraschneller Metabolisierer ist, besteht selbst bei häufig verschriebenen Dosen das Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen einer Opioid-Toxizität.

Allgemeine Symptome einer Opioid-Toxizität sind unter anderem Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, kleine Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Appetitmangel. In schweren Fällen können Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, die lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein können. Schätzungen der Prävalenz ultraschneller Metabolisierer in unterschiedlichen Populationen sind nachstehend zusammengefasst:

Population	Prävalenz in %
Afrikanisch/Äthiopisch	29%
Afroamerikanisch	3,4% bis 6,5%
Asiatisch	1,2% bis 2%
Kaukasisch	3,6% bis 6,5%
Griechisch	6,0%
Ungarisch	1,9%
Nordeuropäisch	1% bis 2%

Postoperative Anwendung bei Kindern

In der veröffentlichten Literatur wurde darüber berichtet, dass postoperativ angewendetes Tramadol bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie wegen obstruktiver Schlafapnoe zu seltenen, aber lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen geführt hat. Wenn Tramadol Kindern zur postoperativen Schmerzlinderung verabreicht wird, sollte mit extremer Vorsicht vorgegangen werden, und es sollte eine engmaschige Überwachung auf Symptome einer Opioid-Toxizität, einschließlich Atemdepression, erfolgen.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Tramadol wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen, deren Atemfunktion unter Umständen eingeschränkt ist, einschließlich bei neuromuskulären Störungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankun-

gen, Infektionen der oberen Atemwege oder der Lunge, multiplem Trauma oder extensiven chirurgischen Eingriffen. Diese Faktoren können zu einer Verschlechterung der Symptome einer Opioid-Toxizität führen.

Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Tramadol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Opioid-Abhängigkeit, Kopfverletzungen, erhöhtem intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese und bei Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen oder im Schock.

Bei Patienten mit Atemdepression 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von 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 von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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

Serotoninsyndrom

Das Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, wurde bei Pa-

tienten 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Tramadol STADA® Tropfen nicht einnehmen. Tramadol STADA® Tropfen kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 20. Polysorbate können die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen beeinflussen (z.B. Verstärkung der gastrointestinalen Absorption).

Dieses Arzneimittel enthält 0,56 mg Natrium pro 1 ml Lösung (weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml Lösung), d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Tramadol darf nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmstoffen behandelt wurden, sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und anderen zentral dämpfenden Substanzen, einschließlich Alkohol, ist mit einer Verstärkung der zentralen Wirkungen zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) reduziert die Serumkonzentration von Tramadol deutlich, mit der Folge einer Verringerung seines analgetischen Effektes und einer Verkürzung seiner Wirkungsdauer.

Die Ergebnisse von Pharmakokinetik-Studien haben bisher gezeigt, dass bei gleich-

zeitiger oder vorangegangener Anwendung von Cimetidin (Enzyminhibitor) das Auftreten klinisch relevanter Wechselwirkungen unwahrscheinlich ist.

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (z.B. 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol mit Coumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) ist Vorsicht geboten, da bei einigen Patienten über erhöhte INR-Werte und Ekchymosen berichtet wurde. Der dieser Wechselwirkung zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

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 serotoninergen 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).

Absetzen der serotoninergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome.

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

In einer begrenzten Anzahl an Studien steigerte die prä- und postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron den Tramadol-Bedarf bei Patienten mit postoperativen Schmerzen. Obwohl es noch nicht untersucht wurde, ist zu erwarten, dass andere 5-HT₃-Antagonisten in ähnlicher Weise mit Tramadol interagieren.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine adäquaten kontrollierten Studien mit Tramadol während der Schwangerschaft durchgeführt. In Tierstudien wurden Wirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und neonatale Mortalität bei maternal-toxischen Dosen bei Ratten und Kaninchen gesehen. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet. Tramadol darf daher in der Schwangerschaft nur gegeben werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

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

Vor oder während der Geburt gegeben, beeinflusst Tramadol nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Beim Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, die aber in der Regel klinisch nicht bedeutsam sind.

Stillzeit

Ca. 0,1% der an der Mutter verabreichten Tramadol-Dosis gehen in die Muttermilch über. Im Zeitraum unmittelbar nach der Geburt entspricht dies bei einer maternalen oralen Tagesdosis von bis zu 400 mg einer mittleren vom gestillten Säugling aufgenommenen Tramadol-Menge von 3% der maternalen, an das Körpergewicht angepassten Dosierung.

Tramadol 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.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Tramadol Schläfrigkeit und Schwindel hervorrufen und dadurch das Reaktionsvermögen und damit die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen ZNS-dämpfenden Mitteln. In diesem Fall sollte der Patient kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten

($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

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

Nach Anwendung von Tramadol können Nebenwirkungen auf die Psyche auftreten, die sich individuell in Intensität und Art unterscheiden können (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer). Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen).

Es kann zu einer Abhängigkeit kommen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel.

Häufig: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit.

Selten: Appetitveränderungen, Parästhesien, Tremor, Atemdepression, epileptiforme Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörungen, Synkope.

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

Epileptiforme Krämpfe traten hauptsächlich nach Gabe hoher Tramadol-Dosen auf oder nach gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken oder ihrerseits Krämpfe auslösen können (siehe Abschnitt 4.5).

Nicht bekannt: Serotoninsyndrom, Sprachstörungen.

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen.

Nicht bekannt: Mydriasis.

Herzkrankungen

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

Selten: Bradykardie, Hypertonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe.

Nicht bekannt: Schluckauf.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

In wenigen Einzelfällen wurde in zeitlichem Zusammenhang mit der therapeutischen

Anwendung von Tramadol über Erhöhungen der Leberenzymwerte berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: motorische Schwäche.

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Schwierigkeiten beim Wasserlassen [Dysurie] und Harnverhalten).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung.

Selten: Allergische Reaktionen (z.B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, angio-neurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

Symptome einer Entzugsreaktion, ähnlich denen bei Opiatentzug, können auftreten. Solche Symptome sind: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlaflosigkeit, 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, Derealisation, Paranoia).

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

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 sind bei Intoxikation mit Tramadol Symptome ähnlich denen bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Diese umfassen insbesondere Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Sedie-

rung und Koma, Krämpfe und Atemdepression bis hin zum Atemstillstand.

Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Therapie

Folgen Sie den allgemeinen Notfallregeln zum Freihalten der Atemwege (Aspiration!) und zur Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik. Naloxon sollte zur Behebung der Atemdepression eingesetzt werden. Krämpfe können mit Diazepam kontrolliert werden.

Tramadol wird durch Hämodialyse und Hämofiltration in geringem Maße aus dem Serum eliminiert. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol nicht geeignet.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Opioide.

ATC-Code: N02AX02

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

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen von enteraler und parenteraler Verabreichung von Tramadol wurden in klinischen Studien mit mehr als 2.000 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 andere schmerzhafte Zustände, die voraussichtlich eine analgetische Behandlung für mindestens 7 Tage erforderlich machten.

In Einzeldosen von bis zu 2 mg/kg oder Mehrfachdosen von bis zu 8 mg/kg pro Tag (bis maximal 400 mg pro Tag) war die Wirksamkeit von Tramadol gegenüber Placebo überlegen und größer oder gleich zu Paracetamol, Nalbuphin, Pethidin oder niedrig dosiertem Morphin. Die durchgeführten Studien bestätigten die Wirksamkeit von Tramadol. Das Sicherheitsprofil von Tramadol war bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Jahr ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Die vorliegenden Daten lassen eine effektive Verteilung und eine enge Bindung an das Körpergewebe vermuten angesichts des Verteilungsvolumens, dessen Werte über das Körpervolumen hinausgehen. Die Proteinbindung betrug 4–20%.

Biotransformation

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

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

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Ausscheidung über den Harn stellt sich auf 90% der Gesamtradioaktivität der verabreichten Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2, \beta}$ beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 Stunden. Die Halbwertszeit von O-Desmethyltramadol ist mit der von Tramadol vergleichbar.

Bei Patienten über 75 Jahre kann die Halbwertszeit ca. um den Faktor 1,4 verlängert sein. Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit schwerwiegender Organfunktionseinschränkung (z.B. Leberzirrhose, Kreatinin-Clearance <5 ml/min) wurde eine 2- bis 3-fache Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit beobachtet.

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 100–300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

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 ist 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 wird. Darüber hinaus können ein noch nicht ausgereiftes Glucuronidierungssystem und eine noch nicht ausgereifte Nierenfunktion zu einer verlangsamten Elimination und einer Akkumulation von O-Desmethyltramadol bei Kindern im Alter unter 1 Jahr führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen wurden keine Hinweise auf ein genotoxisches Risiko von Tramadol beim Menschen gefunden. In einer Karzinogenitäts-Studie an Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz für Tumore (Lungen, Leber) beobachtet. Entsprechende Ergebnisse wurden bei Ratten nicht gefunden. Ein Risiko für den Menschen wird aufgrund dieser Ergebnisse nicht angenommen. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen von Tramadol auf die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Anethol, Kaliumsorbat (Ph.Eur.) (E 202), Pfefferminzöl (Limonen, Cineol, (-)-trans-Menthon, 3,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran, (+)-Isomenthon, rac-[(1R,2S,5R)-5-Methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl]acetat, Levomenthol, Pulegon, Carvon), Polysorbat 20 (E 432), Saccharin-Natrium $\times 2 \text{ H}_2\text{O}$, Saccharose, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen der Flasche:
12 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglastropfflasche, hydrolytische Klasse 3, mit einem Polyethylen Tropfeinsatz und einem Polypropylen Schraubdeckel. Die Flasche hat einen kindergesicherten Verschluss.

Originalpackung mit 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml und 100 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

25038.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. März 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. März 2011

10. Stand der Information

Juni 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin