

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramadol LIBRAPHARM® 50 mg, Injektionslösung
Tramadol LIBRAPHARM® 100 mg, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid

Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung

1 Ampulle zu 1 ml enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle (siehe Abschnitt 4.4), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung

1 Ampulle zu 2 ml enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle (siehe Abschnitt 4.4), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Injektion (intramuskulär, intravenös, subkutan) oder zur intravenösen Infusion

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mäßig starken bis starken 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. Tagesdosen von 400 mg Wirkstoff sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände (z. B. bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen) dafür vor.

Soweit nicht anders verordnet, sollte Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung wie folgt dosiert werden:

Siehe Tabelle oben

Tritt nach der Applikation einer Einzeldosis von 50 mg Tramadolhydrochlorid innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so kann eine zweite Einzeldosis von 50 mg gegeben werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, so kann als Initialdosis die höhere Einzeldosis Tramadol LIBRAPHARM

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Applikationsform	Einzeldosis	Tageshöchstosis
Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung	50 bis 100 mg alle 4 bis 6 Stunden (1 bis 2 Ampullen) (siehe Abschnitt 5.1)	400 mg (bis zu 8 Ampullen)
Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung	100 mg alle 4 bis 6 Stunden (1 Ampulle) (siehe Abschnitt 5.1)	400 mg (bis zu 4 Ampullen)

Injektionslösung angewendet werden (100 mg Tramadolhydrochlorid).

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 6 Stunden an. Zur Behandlung starker Schmerzen nach Operationen können im On-Demand-Verfahren in den ersten Stunden auch höhere Dosen erforderlich sein. Der Bedarf über 24 Stunden liegt im Allgemeinen nicht höher als bei üblicher Anwendung.

Kinder

Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung ist nicht geeignet für Kinder unter 1 Jahr.

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren erhalten als Einzeldosis 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht. Eine tägliche Dosis von 8 mg aktiver Substanz pro kg Körpergewicht oder 400 mg aktive Substanz sollte nicht überschritten werden. Dabei ist die kleinere der beiden Dosen zu verabreichen.

Hierfür wird Tramadol LIBRAPHARM 50 mg beziehungsweise Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung mit Wasser für Injektionszwecke verdünnt. Angaben zu geeigneten Verdünnungen siehe Abschnitt 6.6.

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.

Hinweis

Die empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Zur Behandlung chronischer Schmerzen sollte Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung nach einem festen Zeitplan verabreicht werden.

Art der Anwendung

Die Injektionslösung sollte langsam, d. h. 1 ml Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid) pro Minute verabreicht beziehungsweise in Infusionslösung verdünnt und infundiert werden.

Informationen zur Verdünnung dieses Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

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

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung 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

Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Anästhetika-, Opioid- oder Psychopharmakavergiftungen
- bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten, deren Epilepsie durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- zur Drogensubstitution

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Abhängigkeit von Opioiden, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseins-

störungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion sowie bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung und sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei Patienten angebracht, für die keine alternative Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Behandlung von Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung zusammen mit sedierenden Arzneimitteln für notwendig erachtet wird, sollte eine Dosisreduktion der Arzneimittel in Betracht gezogen werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression oder Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen Patienten und ihre Bezugspersonen zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

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.

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.

Bei der Einnahme von Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Gabe von Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstdosis (400 mg) hinausgehen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, kann Tramadol 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.

Serotoninsyndrom

Über ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen 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 Dosisverringering oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung.

CYP2D6-vermittelter Metabolismus

Tramadol wird durch das Leberenzym CYP2D6 metabolisiert. Wenn ein Patient einen Mangel an diesem Enzym aufweist bzw. dieses Enzym beim Patienten vollständig fehlt, lässt sich unter Umständen keine ausreichende schmerzlindernde Wirkung erzielen. Laut Schätzungen weisen bis zu 7 % der kaukasischen Population diesen Mangel auf. Wenn der Patient jedoch ein ultraschneller Metabolisierer ist, besteht selbst bei häufig verschriebenen Dosen das Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen einer Opioid-Toxizität.

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

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

Postoperative Anwendung bei Kindern

In der veröffentlichten Literatur wurde darüber berichtet, dass postoperativ angewendete 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.

Nebenniereninsuffizienz

Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erfordern. 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.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

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

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

Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung beziehungsweise 100 mg, Injektions-

lösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung 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 gesehen worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauf funktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung 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 Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Substanzen, erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-depressiven Wirkung.

Die Dosis von Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) sind aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse 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 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).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Cumarin-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 des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt (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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, das Knochenwachstum und die Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet. Tramadol überwindet die Plazenta. Über die Unbedenklichkeit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Beweise vor. Deshalb sollte Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung nicht an schwangere Frauen verabreicht werden.

Tramadol beeinflusst – vor oder während der Geburt gegeben – nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Beim Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, welche aber in der Regel klinisch nicht relevant sind. Dauerhafte Anwendung 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 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 LIBRAPHARM Injektionslösung kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Auswirkungen wie Benommenheit und Schwindel hervorrufen und kann daher das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Ma-

schinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen psychotrop wirkenden Substanzen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Als häufigste Nebenwirkungen treten bei jeweils über 10 % der Patienten Übelkeit und Schwindel auf.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.

Selten: Bradykardie.

Untersuchungen

Selten: erhöhter Blutdruck.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps).

Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel.
Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit.
Selten: Parästhesien, Tremor, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörungen, Synkope, Sprachstörungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitveränderungen.
Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Nach Anwendung von Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung können verschiedenartige psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art indivi-

duell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) 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 ähnlich eines Drogenentzugssyndroms wie bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, 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).

Augenerkrankungen

Selten: Miosis, verschwommene Sicht, Mydriasis.

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.

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

Nicht bekannt: Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Brechreiz, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Magendruck, Völlegefühl), Diarrhoe.

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. Juckreiz, Hautrötung, 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: Erschöpfung.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Tramadol LIBRAPHARM Injektionslösung kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://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. Des Weiteren wurde über das Auftreten eines Serotonin-syndroms berichtet.

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 Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam intravenös angewendet 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 LIBRAPHARM Injektionslösung nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Opiode.

ATC-Code: N 02 AX 02: Analgetika

Tramadol ist ein zentralwirksames 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 sowie die Verstärkung der Serotonin-Freisetzung.

Tramadol besitzt eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin besitzt Tramadol 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 Tramadol 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 Tramadol wurden in klinischen Studien mit mehr als 2000 pädiatrischen Patienten im Alter von Neugeborenen bis zum Alter von 17 Jahren untersucht. Die Indikationen für die Schmerzbehandlungen, welche in diesen Studien untersucht wurden, waren Schmerzen nach Operationen (vor allem abdominal), nach chirurgischen Zahnextraktionen, infolge von Frakturen, Verbrennungen und Traumata, sowie anderer schmerzhafter Zustände, die eine analgetische Behandlung für voraussichtlich 7 Tage erforderlich machten.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Tramadol zu über 90 % resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei ca. 70 %, unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Der Unterschied zwischen resorbiertem und unmetabolisiert verfügbarem Tramadol liegt wahrscheinlich am First-Pass-Effekt. Der First-Pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe maximal 30 %.

Nach oraler Applikation von 100 mg Tramadol in flüssiger Form beträgt rechnerisch nach 1,2 Stunden die maximale Plasmakonzentration $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml. Nach oraler Applikation der gleichen Dosis als feste Form beträgt diese nach 2 Stunden $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeeaffinität ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20 %.

Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Es findet sich in sehr geringen Mengen in der Muttermilch zusammen mit seinem O-Desmethylderivat (0,1 % beziehungsweise 0,02 % der verabreichten Dosis).

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

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumu-

lative Urinausscheidung beträgt 90% der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ beträgt unabhängig von der Art der Anwendung etwa 6 Stunden. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert sein. Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminationshalbwertszeiten von $13,3 \pm 4,9$ Stunden (Tramadol) beziehungsweise $18,5 \pm 9,4$ Stunden (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 Stunden beziehungsweise 36 Stunden bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) betragen die Werte $11 \pm 3,2$ Stunden beziehungsweise $16,9 \pm 3$ Stunden, im Extremfall 19,5 Stunden beziehungsweise 43,2 Stunden.

Tramadol 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 Wirkstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2 bis 4. Seine Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 Stunden (Bereich: 5,4 bis 9,6 Stunden) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.

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 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 Inter-individuellen 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 Hunden sowie oral über 12 Monate an Hunden ergaben die hämatologischen, klinisch-chemischen und histologischen Untersuchungen keinen Hinweis für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über der therapeutischen Dosis lagen, traten zentralnervös bedingte Erscheinungen auf: Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe und verminderte Gewichtszunahme. Reaktionslos vertrugen Ratten und Hunde Dosen von 20 mg/kg beziehungsweise 10 mg/kg Körpergewicht oral sowie Hunde 20 mg/kg Körpergewicht rektal.

Tramaldosierungen ab 50 mg/kg pro Tag verursachten bei Ratten toxische Effekte bei Muttertieren 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 und weiblicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg toxische Effekte bei Muttertieren sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

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

Studien zum tumor erzeugenden 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 LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung:

- Natriumacetat
- Wasser für Injektionszwecke

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung:

- Natriumacetat
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Tramadol LIBRAPHARM 50/100 mg, Injektionslösungen haben sich als inkompatibel (nicht mischbar) erwiesen mit Injektionslösungen von

- Diclofenac
- Indometacin
- Phenylbutazon
- Diazepam
- Midazolam
- Flunitrazepam
- Glyceroltrinitrat

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung: 60 Monate.

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung: 60 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung:

- Ampulle, Glasart I
- Packung mit 5 Ampullen zu 1 ml

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung:

- Ampulle, Glasart I
- Packungen mit 5 und 10 Ampullen zu 2 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die folgende Übersicht zeigt, welche Konzentrationen bei der Verdünnung mit Wasser für Injektionszwecke erreicht werden (1 ml Injektionslösung Tramadol LIBRAPHARM 50 mg beziehungsweise 100 mg enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid).

mit Wasser für Injektionszwecke		ergibt sich als Konzentration:
Tramadol LIBRAPHARM 50 mg	Tramadol LIBRAPHARM 100 mg	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Bei Verdünnung von Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung beziehungsweise Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung

Beispiel: Bei einem 45 kg schweren Kind möchte man eine Dosierung von 1,5 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht geben. Man benötigt hierfür 67,5 mg Tramadolhydrochlorid. Also verdünnt man 2 ml Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung (entspricht 2 Ampullen) beziehungsweise Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung (entspricht 1 Ampulle) mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke. Es ergibt sich eine Konzentration von 16,7 mg Tramadolhydrochlorid pro Milliliter. Von der verdünnten Lösung werden anschließend 4 ml (ca. 67 mg Tramadolhydrochlorid) verabreicht.

Der Rest angebrochener Ampullen von Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung und Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Libra-Pharm GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung: 13144.00.03
Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung: 13144.01.03

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Tramadol LIBRAPHARM 50 mg, Injektionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.04.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.07.2002

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg, Injektionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.06.1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.07.2002

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

