

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tramadol PANPHARMA 50 mg/1 ml Injektionslösung  
Tramadol PANPHARMA 100 mg/2 ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Tramadol PANPHARMA 50 mg/1 ml Injektionslösung:  
1 Ampulle zu 1 ml enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Tramadol PANPHARMA 100 mg/2 ml Injektionslösung:  
1 Ampulle zu 2 ml enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

**Stoff- oder Indikationsgruppe**  
Opioid-Analgetikum

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Mäßig starke bis starke Schmerzen

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die Dosierung sollte der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzlinderung ausreichende Dosis gewählt werden.

Soweit nicht anders verordnet, soll Tramadol PANPHARMA 50/100 mg wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Bei mäßig starken Schmerzen erhalten Patienten als Einzeldosis 1 ml Tramadol PANPHARMA 50/100 mg (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid). Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, wird nochmals 1 ml gegeben. Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 2 ml Tramadol PANPHARMA 50/100 mg (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) verabreicht.

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 Gabe.

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4–8 Stunden an. Im Allgemeinen brauchen Tagesdosen von 8 ml Tramadol PANPHARMA 50/100 mg (entsprechend 400 mg Tramadolhydrochlorid) nicht überschritten zu werden. Bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen können jedoch auch deutlich höhere Dosen erforderlich sein.

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg (enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid je ml)	plus Wasser zur Injektion	ergibt als Konzentration
1 ml (2 ml)	1 ml (2 ml)	25,0 mg/ml
1 ml (2 ml)	2 ml (4 ml)	16,7 mg/ml
1 ml (2 ml)	3 ml (6 ml)	12,5 mg/ml
1 ml (2 ml)	4 ml (8 ml)	10,0 mg/ml
1 ml (2 ml)	5 ml (10 ml)	8,3 mg/ml
1 ml (2 ml)	6 ml (12 ml)	7,1 mg/ml
1 ml (2 ml)	7 ml (14 ml)	6,3 mg/ml
1 ml (2 ml)	8 ml (16 ml)	5,6 mg/ml
1 ml (2 ml)	9 ml (18 ml)	5,0 mg/ml

**Dosierung bei Kindern**

Hierfür wird Tramadol PANPHARMA 50/100 mg mit Wasser für Injektionszwecke verdünnt zur exakteren Dosierung. Die folgende Übersicht zeigt, welche Konzentrationen dabei erreicht werden (1 ml Injektionslösung Tramadol PANPHARMA 50/100 mg enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid):

Siehe Tabelle

Beispiel: Bei einem 27 kg schweren Kind möchte man eine Dosierung von 1,5 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht geben. Man benötigt hierfür 40,5 mg Tramadolhydrochlorid. Also verdünnt man 1 ml Tramadol PANPHARMA 50 mg Injektionslösung mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke. Es ergibt sich eine Konzentration von 10 mg Tramadolhydrochlorid pro ml. Von der verdünnten Lösung werden anschließend 4 ml (40 mg Tramadolhydrochlorid) verabreicht.

**Geriatrische 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 akuten Schmerzen wird Tramadol PANPHARMA 50/100 mg nur einmal oder wenige Male appliziert, so dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. An Patienten mit schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz sollte Tramadol PANPHARMA 50/100 mg nicht verabreicht werden. In weniger schweren Fällen sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Betracht gezogen werden.

Da Tramadolhydrochlorid nur in sehr geringem Maße über Dialyse und Hämofiltration ausgeschieden wird, ist eine anschließende Verabreichung von Tramadol PANPHARMA 50/100 mg zur Aufrechterhaltung der Schmerzfähigkeit in der Regel nicht notwendig.

Hinweis:

Die empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Art der Anwendung

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg wird intravenös, intramuskulär oder subkutan injiziert. Die intravenöse Gabe erfolgt langsam mit 1 ml Tramadol PANPHARMA 50/100 mg (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid) pro Minute.

Auch die intravenöse Infusion von Tramadol PANPHARMA 50 mg kann nach Verdünnen mit kompatiblen Infusionslösungen, insbesondere Natriumchlorid-Lösung 0,9% oder Glukose-Lösung 5% erfolgen.

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg darf nicht länger gegeben werden, als therapeutisch unbedingt notwendig ist. Wenn eine länger dauernde Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte regelmäßig und in kurzen Abständen überprüft werden (ggf. durch Anwendungspausen), ob und in welcher Dosis Tramadol PANPHARMA 50/100 mg weiter gegeben werden kann.

**4.3 Gegenanzeigen**

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg darf nicht angewendet werden,

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

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg darf nicht zur Drogensubstitution angewendet werden.

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

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden, bei



Abhängigkeit von Opioiden, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Schock. Sowie bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck bei Kopfverletzungen oder Erkrankungen des Gehirns. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol PANPHARMA 50/100 mg und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Wenn dennoch eine gleichzeitige Behandlung von Tramadol PANPHARMA 50/100 mg 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 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).

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.

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.

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

die Krampfschwelle erniedrigen, kann Tramadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen“). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

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 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 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.

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

Es können sich Toleranz sowie eine mentale und physische Abhängigkeit entwickeln, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol PANPHARMA 50/100 mg nur kurzzeitig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

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

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg ist nicht geeignet für Kinder unter 1 Jahr.

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

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

Bei Vorbehandlung mit MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohende Wechselwirkungen gesehen worden, die Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol PANPHARMA 50/100 mg nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol PANPHARMA 50/100 mg und Substanzen, die ebenfalls auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der ZNS-Effekte zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

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

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse nicht mit klinisch relevanten Wechselwirkungen zu rechnen. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Ver-



ringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

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.

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 therapeutische Anwendung von Tramadol und serotoninergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), MAO-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen.

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

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird zum Teil durch die Hemmung und Wiederaufnahme Noradrenalin und die verstärkte Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Studien steigert die prä- und postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron den Bedarf an Tramadol bei Patienten mit postoperativen Schmerzen. Auch wenn hierzu keine Untersuchungen durchgeführt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass andere 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten in gleicher Weise wie Tramadol interagieren.

Andere CYP3A4-hemmende Substanzen, 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.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Soweit in der Schwangerschaft eine Schmerzbehandlung mit Opioiden angezeigt ist, ist die Anwendung auf die Gabe von Einzeldosen zu beschränken. Eine chronische Anwendung von Tramadol PANPHARMA 50/100 mg ist in der gesamten Schwangerschaft 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 Atem-

frequenz 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 von 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

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Benommenheit und verschwommenes Sehen das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Tramadol PANPHARMA 50/100 mg auftreten, sind Übelkeit und Schwindel, die häufiger als bei 1 von 10 Patienten auftreten.

##### Herzkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen und erhöhter Herzschlag). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei aufrechter Körperhaltung und körperlicher Belastung auftreten.

Selten: Bradykardie (Verlangsamung der Herzfrequenz), Blutdruckanstieg.

##### 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: Kopfschmerz, Benommenheit.

Selten: Appetitveränderungen, Parästhesien, Zittern, Verminderung der Atmung. Epileptiforme Krampfanfälle: Werden die empfohlenen Arzneimengen überschritten oder gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet, die dämpfend auf das Gehirn wirken, kann eine Verminderung der Atmung auftreten. Epileptiforme Krampfanfälle traten überwiegend nach Anwendung hoher Tramadol-Dosierungen auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, welche selbst krampfauslösend wirken können oder die Krampfschwelle erniedrigen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

##### Nicht bekannt: Serotoninsyndrom

##### Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen und Alpträume.

Psychische Beschwerden können nach einer Behandlung mit TRAMADOL PANPHARMA 50/100 mg auftreten, wobei ihre Intensität und ihr Wesen individuell unterschiedlich in Erscheinung treten (je nach Persönlichkeit und Dauer der Anwendung). Hierbei kann es sich um Stimmungsveränderungen (meist gehobene, gelegentlich auch gereizte Stimmung), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (Veränderung der Sinneswahrnehmung und des Erkennens, was zu Fehlern im Entscheidungsverhalten führen kann) handeln. Wird Tramadol PANPHARMA 50/100 mg über einen längeren Zeitraum angewendet, kann sich eine Abhängigkeit einstellen, wenn auch das Risiko gering ist. Nach Absetzen der Medikation, können Entzugsreaktionen auftreten (siehe „Auswirkungen, wenn die Behandlung mit Tramadol PANPHARMA 50/100 mg abgebrochen wird“).

##### Augenerkrankungen

Selten: Verschwommene Sicht.

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und Mediastinums:

Über erschwerte Atmung und über eine Verschlimmerung von Asthma ist berichtet worden, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Wirkstoff Tramadol nicht hergestellt werden konnte.

Nicht bekannt: Schluckauf.

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Brechreiz, Diarrhoe, gastrointestinale Beschwerden



(z. B. Magendruck, Völlegefühl).

Nicht bekannt: Hypoglykämie.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen.

Gelegentlich: Hauterscheinungen (z. B. Juckreiz, Urtikaria, Hautrötung).

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Motorische Schwäche.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhte Transaminasen.

#### Erkrankungen der Niere und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen, bzw. verminderte Diurese.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen (z. B. Atemnot, "pfeifende" Atemgeräusche, Hautschwellungen) und Schockreaktionen (plötzliches Kreislaufversagen) sind in sehr seltenen Fällen aufgetreten.

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 komatösem Zustand, Krämpfen und Atemdepression bis Atemlähmung zu rechnen.

Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

### Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum Freihalten der Atemwege (Aspiration!), Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik. Als Antidot bei Atemdepression Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam i. v. angewendet werden.

Tramadol ist nur gering dialysabel. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol PANPHARMA 50/100 mg nicht geeignet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Analgetikum, ATC-Code: N02AX02

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

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 nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 1/6 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

Tramadol wird nach oraler Gabe 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 dürfte durch einen nur geringen First-Pass-Stoffwechsel zu erklären sein. Der First-Pass-Stoffwechsel stellt sich nach oraler Gabe auf maximal 30 % ein.

Nach oraler Applikation (100 mg) in flüssiger Form beträgt nach rechnerisch 1,2 Stunden die maximale Plasmakonzentration  $C_{max} = 309 \pm 90$  ng/ml und nach gleicher Dosis als feste orale Form nach 2 Stunden  $C_{max} = 280 \pm 49$  ng/ml. Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ( $V_{d, \beta} = 203 \pm 40$  l). Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20 %.

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

Die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2, \beta}$  beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 h. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert sein.

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 Metaboliten gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethyltramadol die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2–4. Seine Halbwertszeit  $t_{1/2, \beta}$  (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 h (range 5,4–9,6 h) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.

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 kumulative Urinausscheidung stellt sich auf 90 % der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis. Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminations-Halbwertszeiten von  $13,3 \pm 4,9$  h (Tramadol) bzw.  $18,5 \pm 9,4$  h (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 h bzw. 36 h bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 5$  ml/min) betragen die Werte  $11 \pm 3,2$  h bzw.  $16,9 \pm 3$  h, im Extremfall 19,5 h bzw. 43,2 h.

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 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-Desme-



thyltramadol 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

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

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

In Studien zur Reproduktionstoxizität verursachten Tramadoldosierungen ab 50 mg/kg und Tag bei Ratten maternal-toxische Effekte und führten zu einem Anstieg der Neugeborenensterblichkeit. Bei den Nachkommen traten Retardierungen in Form von Ossifikationsstörungen und verzögerter Vaginal- und Augenöffnung auf. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet. Die Fertilität männlicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Weibchen zeigten nach höheren Dosierungen (ab 50 mg/kg pro Tag) eine geringere Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg maternal-toxische Effekte sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff (Schutzgas).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Tramadol PANPHARMA 50/100 mg hat sich als inkompatibel erwiesen mit Injektionslösungen von: Diclofenac, Diltiazem, Flunitrazepam, Glyceroltrinitrat, Indometacin, Midazolam, Phenylbutazon.

### 6.3. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 3 Jahre.

Die Haltbarkeit nach Verdünnen mit Natriumchlorid-Lösung 0,9% oder Glucose Lösung 5% beträgt 24 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur. Die Verdünnung sollte immer erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine Angaben vorgesehen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Tramadol PANPHARMA 50 mg/1 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung [N 1](#)

Originalpackung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung [N 2](#)

#### Tramadol PANPHARMA 100 mg/2 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung [N 1](#)

Originalpackung mit 10 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung [N 2](#)

Originalpackung mit 20 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung [N 3](#)

Klinikpackung mit 100 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung

Keine.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

### PANPHARMA GmbH

Bunsenstraße 4  
22946 Trittau  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tramadol PANPHARMA 50 mg/1 ml Injektionslösung:  
38449.00.00

Tramadol PANPHARMA 100 mg/2 ml Injektionslösung:  
38543.00.00

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

Tramadol PANPHARMA 50 mg/1 ml Injektionslösung:  
12.03.1997/13.06.2002

Tramadol PANPHARMA 100 mg/2 ml Injektionslösung:  
17.03.1997/13.06.2002

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt