

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRAVEX® ONE 150 mg/200 mg/300 mg/
400 mg
Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardtablette TRAVEX® ONE 150 mg enthält 150 mg Tramadolhydrochlorid.
Eine Retardtablette TRAVEX® ONE 200 mg enthält 200 mg Tramadolhydrochlorid.
Eine Retardtablette TRAVEX® ONE 300 mg enthält 300 mg Tramadolhydrochlorid.
Eine Retardtablette TRAVEX® ONE 400 mg enthält 400 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine Retardtablette TRAVEX® ONE 150 mg enthält 0,60 mg Lactose-Monohydrat.
Eine Retardtablette TRAVEX® ONE 200 mg enthält 1,00 mg Lactose-Monohydrat.
Eine Retardtablette TRAVEX® ONE 300 mg enthält 1,40 mg Lactose-Monohydrat.
Eine Retardtablette TRAVEX® ONE 400 mg enthält 1,80 mg Lactose-Monohydrat. (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette
Weiße, ovale etwa 13 (15/17/19) mm lange Filmtabletten, gekennzeichnet mit T 150 (200/300/400) auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung mäßig starker bis starker Schmerzen.
Die Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Die richtige Dosierung für den individuellen Patienten ist die, die den Schmerz über 24 Stunden lindert und keine oder tolerierbare Nebenwirkungen zeigt. Patienten, die von schnell freisetzenden Tramadolprodukten umgestellt werden, sollten eine Dosis von TRAVEX ONE erhalten, die ihrer berechneten bisherigen Tagesgesamtdosis am nächsten kommt. Es wird empfohlen, eine notwendige Dosissteigerung langsam vorzunehmen, um vorübergehende Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Da über das Auftreten von Entzugssymptomen und Abhängigkeit berichtet wurde, sollte die Notwendigkeit einer Therapiefortführung regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4). Tagesgesamtdosen von 400 mg sollen nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände vor.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre

Die übliche Anfangsdosis beträgt eine Retardtablette zu 150 mg pro Tag. Wird damit keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt, ist die Dosis bis zur ausreichenden Schmerzlinderung aufzutitrieren.

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. Für Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nieren- und/oder der Leberfunktion wird Tramadol nicht empfohlen.

Da Tramadol durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur sehr langsam ausgeschieden wird, ist eine Gabe nach der Dialyse zur Aufrechterhaltung der Analgesie in der Regel nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren

Nicht empfohlen bei Kindern unter 12 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Retardtabletten sollen im 24-Stunden-Rhythmus eingenommen werden. Sie müssen ganz geschluckt und dürfen nicht zerbrochen, zerdrückt oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile vom Produkt. Akute Intoxikation mit Alkohol, Schlafmitteln, zentralwirksamen Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka.

Tramadol darf nicht an Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben.

Tramadol darf nicht zum Narkotika-Entzug eingesetzt werden.

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

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, darunter zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko einer ZSA in Abhängigkeit von der Dosierung. Bei Patienten mit ZSA ist eine Reduzierung der Opioid-Gesamtdosis in Betracht zu ziehen.

Tramadol sollte bei Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte oder Anfälligkeit für Anfälle mit Vorsicht angewendet werden. mit stark beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion; bei Kopfverletzung; mit erhöhtem Hirndruck; mit Atemdepression; in Gegenwart eines Schocks.

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Beruhigung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verschreibung dieser Beruhigungsmittel Patienten vorbehalten bleiben, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich sind. Wenn entschieden wird, Tramadol gleichzeitig mit Beruhigungsmitteln zu verschreiben, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet 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 Pflegekräfte über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Verwendung dieses Produkts kann der Patient eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel entwickeln und zunehmend höhere Dosen benötigen, um die Schmerzkontrolle aufrechtzuerhalten, und es kann zu einer körperlichen Abhängigkeit kommen, und bei abruptem Absetzen der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten, insbesondere nach längerer Anwendung. Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

Es besteht ein Missbrauchspotenzial, und es kann zu einer psychischen Abhängigkeit [Sucht] von Opioid-Analgetika, darunter auch Tramadol, kommen. Deshalb sollte die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Schmerzbehandlung regelmäßig überprüft werden. Die Behandlung sollte nur für kurze Zeit und unter strenger medizinischer Aufsicht erfolgen. Bei Patienten mit Alkohol- und Medikamentenmissbrauch in der Krankengeschichte sollten die Tabletten mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

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

Bei der Einnahme von Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über epileptische Anfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstdosis hinausgehen. Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu epileptischen Anfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, welche die Krampfschwelle erniedrigen, kann Tramadol das Risiko von epileptischen Anfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5.).

Nebennieren-Insuffizienz

Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glukokorticoide-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 umfangreicher oder 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 %

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Postoperative Anwendung bei Kindern

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

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Tramadol wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen, deren Atemfunktion unter Umständen eingeschränkt ist, einschließlich bei neuromuskulären Störungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder der Lunge, multiplem Trauma oder extensiven chirurgischen Eingriffen. Diese Faktoren können zu einer Verschlechterung der Symptome einer Opioid-Toxizität führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko für Beruhigung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-depressiven Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichberechtigten Befugnisse von Tramadol und anderen Zentralverwaltungsbedürftigen, geschlossenen Alkohol, können die zentralen dämpfenden Berechtigungen.

Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das krampflösende Potential von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und andere, 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), trizyklische Antidepressiva (TCA) und Mirtazapin kann ein Serotonin Syndrom verursachen. Ein Serotonin Syndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:

- Spontaner Klonus
- Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis
- Tremor und Hyperreflexie
- Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur > 38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus.

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

Die gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin kann die analgetische Wirkdauer verkürzen, da die Plasmakonzentrationen von Tramadol und seiner aktiven Metabolite reduziert werden können.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin bewirkt eine geringe Verlängerung der Halbwertszeit von Tramadol – dies zeigt jedoch keine klinische Relevanz.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Tramadol erhöhen und dadurch zu einer Tramadol-Überdosierung führen.

Überdosierungserscheinungen von Digoxin traten selten bei gleichzeitiger Verabreichung von Tramadol auf.

Andere Morphin-Derivate (inklusive Antitussiva, Substitutionsbehandlung), Benzodiazepine, Barbiturate: Erhöhtes Risiko für eine Atemdepression, die bei einer Überdosierung tödlich ausgehen kann.

Gemischte Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin): Die analgetische Wirkung von Tramadol als

reiner Agonist kann abgeschwächt werden und ein Entzugssyndrom kann auftreten.

In Einzelfällen ist über eine Wechselwirkung mit Cumarin-haltigen Antikoagulantien berichtet worden, die zu einer INR-Erhöpfung führte. Aus diesem Grunde ist Vorsicht geboten, wenn bei mit Antikoagulantien behandelten Patienten eine Tramadol-Therapie begonnen wird.

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird teilweise durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie durch erhöhte Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Studien erhöhte die prä- bzw. postoperative Anwendung des antiemetisch wirkenden 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron bei Patienten mit postoperativen Schmerzen den Bedarf an Tramadol.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Tramadol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, aber keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Tramadol überwindet die Plazenta-Schranke; Eine längere Anwendung von Tramadolhydrochlorid während der Schwangerschaft kann zu einem Neugeborenen-Opioidentzugssyndrom führen. Deshalb sollte Tramadol während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Vor oder während der Geburt verabreicht, beeinflusst Tramadol die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Bei 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.

Fertilität

Mit Tramadol wurden keine Fertilitätsstudien am Menschen durchgeführt. Die Überwachungsdaten nach dem Inverkehrbringen beschreiben die Wirkung von Tramadol auf die menschliche Fruchtbarkeit nicht ausreichend. Im Tierversuch wurde mit Tramadol kein Einfluss auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tramadol kann Benommenheit, verschwommene Sicht und Schwindel verursachen.

Durch Alkohol oder andere zentral dämpfende Substanzen wird dieser Effekt noch verstärkt. Falls der Patient davon betroffen ist, sollte er kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Siehe Tabelle auf Seite 4

Der Wirkstoff dieser Tabletten ist in einer unlöslichen Matrix eingebettet und wird aus dieser nach und nach freigesetzt. Die Matrix wird mit dem Stuhl wieder ausgeschieden.

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

Die typischen Symptome einer Überdosierung sind wie bei anderen Opioid-Analgetika z. B. Miosis, Erbrechen, Kreislauf-Kollaps, Sedierung und Koma, Krämpfe und Atemdepression, welche in schweren Fällen zum Tode führen.

Behandlung

Die Atemwege müssen freigehalten werden. Reine Opioid-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Antidote gegen die Symptome einer Opioid-Überdosis, wie sie durch Tramadol ausgelöst werden. Sie antagonisieren jedoch nicht die hemmende Wirkung von Tramadol auf die MAO-Wiederaufnahme oder die Serotonin-Freisetzung. Bei Bedarf sind andere unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Gegen eine Atemdepression sollte Naloxon gegeben werden. Krämpfe lassen sich mit Diazepam behandeln.

Im Fall einer oralen Überdosierung ist bei Vorstellung des Patienten innerhalb von einer Stunde nach Einnahme von Tramadol die Gabe von Aktivkohle unter der Voraussetzung, dass die Atemwege freigehalten werden können, zu erwägen.

Obwohl es plausibel erscheint, dass eine spätere Gabe von Aktivkohle bei Retardpräparaten und bei Arzneimitteln, die die Magenentleerung verlangsamen, von Nutzen sein könnte, gibt es keine Belege aus klinischen Studien, die diese Annahme stützen. Tramadol wird nur geringfügig durch Hämodialyse oder Hämofiltration aus dem Serum

eliminiert. Deshalb sind sowohl Hämodialyse als auch Hämofiltration als alleinige Maßnahme zur Behandlung einer Intoxikation nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetikum, andere Opioide, ATC-Code: N02AX02

Wirkmechanismus

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

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 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

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis wird Tramadol fast vollständig resorbiert; die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 70 %.

Biotransformation

Tramadol wird von CYP2D6 zum therapeutisch wirksamen O-Desmethyltramadol (M1) metabolisiert, das bei Nagetieren eine analgetische Aktivität gezeigt hat und ebenfalls von CYP3A4 zum N-Desmethyl Metabolit. Diese Metaboliten können weitere Sulfatierungs- und Glucuronidierungsreaktionen eingehen. 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.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Tramadol beträgt etwa 6 Stunden, verlängert sich jedoch infolge der langsamen Absorption aus der Tramadol Retardtablette auf etwa 12 bis 16 Stunden.

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Die häufige Dosierung herkömmlicher Dosierungsformen führt zu einer Akkumulation von Plasmakonzentrationen, die größer ist als aus Einzeldosisdaten vorhergesagt. Dies wird als Folge der Sättigung von Leberenzymen angesehen, die für den Metabolismus von Tramadol verantwortlich sind. Bei Formulierungen mit verzögerter Freisetzung unterliegen die Enzyme in der Leber aufgrund der kontrollierten Abgabe von Tramadol keiner Sättigung, und nach regelmäßiger ein- oder zweimal täglicher Gabe wird eine lineare Akkumulation der Plasmakonzentrationen festgestellt.

Nach Verabreichung einer TRAVEX ONE 200 mg Retardtablette im nüchternen Zustand wurde eine mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 192 ng pro ml in Verbindung mit einer mittleren t_{max} von 6 Stunden (4 bis 8 Stunden) erreicht. Im Vergleich mit einer schnell freisetzenen Tramadol-Lösung (100 mg) war die Verfügbarkeit von Tramadol aus der TRAVEX ONE 200 mg Retardtablette nach Dosisanpassung vollständig. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme blieben die Verfügbarkeit und die Retard-Eigenschaften von TRAVEX ONE erhalten; es kommt zu keiner schlagartigen Wirkstofffreisetzung.

In einer Dosislinearitätsstudie konnte nach der Verabreichung von TRAVEX ONE der Stärken 200 mg, 300 mg und 400 mg sowohl für Tramadol als auch für O-Desmethyltramadol eine lineare Pharmakokinetik gezeigt werden. Eine Untersuchung im Steady State bestätigte (bei entsprechender Dosisnormierung) Bioäquivalenz zwischen den 150-mg- und 200-mg-Retardtabletten nach einmal täglicher Gabe. Darüber hinaus bestätigte diese Studie, dass eine 150-mg-Retardtablette TRAVEX ONE sowohl bei der Maximalkonzentration als auch hinsichtlich der Verfügbarkeit von Tramadol mit der Gabe einer schnell freisetzenen 50-mg-Kapsel im 8-Stunden-Rhythmus äquivalent ist. Auf Basis dieser Ergebnisse wird empfohlen, Patienten, die schnell freisetzendes Tramadol erhalten, anfangs auf eine entsprechende Stärke der TRAVEX ONE Retardtabletten umzustellen, die ihrer Tagesdosis am nächsten kommt. Danach kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Eine weitere Steady-State-Studie zeigte, dass 6-stündlich verabreichte schnell freisetzenen 50-mg-Tramadolttabletten höhere Plasmakonzentrationen hervorriefen als dies nach Gabe einer Einzeldosis zu erwarten gewesen wäre. Diese Beobachtung erklärt sich aus der nicht linearen Elimination des Wirkstoffs. Im Gegensatz dazu lagen die Plasmakonzentrationen nach einmal täglicher Gabe von TRAVEX ONE 200 mg Retardtabletten genau in dem aus Single-

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensibilität Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Verminderter Appetit		Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen				Halluzinationen Alpträume Affektierbarkeit Euphorische Stimmung Dysphorie Dämpfung der Aktivität Sinnestäuschung Verwirrtheit Arzneimittelabhängigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Schläfrigkeit	Kopfschmerzen	Paraesthesien Psychomotorische Überaktivität Kognitive Störungen Sinnesstörung Eingeschränktes Urteilsvermögen Konvulsionen		
Augenerkrankungen				verschwommene Sicht		
Herzerkrankungen			Palpitationen Tachykardie	Bradykardie		
Gefäßerkrankungen			Orthostatischer Hypotonus Hypotonie Kreislaufkollaps	Hypertonie Erröten		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe Verschlechterung eines bestehenden Asthmas Atemdepression Bronchospasmus Pfeifendes Atemgeräusch		Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Mundtrockenheit	Brechreiz Obstipation Abdominalunwohlsein	Durchfall		
Leber- und Gallenerkrankungen					Erhöhte Leberenzymwerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Pruritus Hautausschlag Urtikaria	Angioneurotisches Ödem		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Miktionsstörungen Dysurie Harnverhalt		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Drogenentzugssyndrom mit möglichen folgenden Symptomen: • Agitation; • Angstzustände; • Nervosität; • Schlafstörungen; • Hyperkinesie • Tremor • Gastro-intestinale Symptome	Asthenie

Dose-Daten vorhergesagten Bereich. Dies bestätigt, dass durch die retardierte Freisetzung des Wirkstoffs aus TRAVEX ONE Zubereitungen die in Zusammenhang mit schneller freisetzenden Zubereitungen gesehene Nichtlinearität minimiert wird. Die besser vorhersehbaren Plasmakonzentrationen können daher zu einem besser steuerbaren Dosisstärkungsprozess führen.

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 verlangsamt Eliminierung und Akkumulation von O-Desmethyltramadol bei Kindern im Alter unter 1 Jahr führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität Tramadol war in einem bakteriellen Mutationstest, einem In-vitro-Test der Chromosomenaberration menschlicher Lymphozyten und einem In-vivo-Mikronukleus-Test der Maus nicht genotoxisch. In der Literatur wurden jedoch nur bei Vorhandensein einer metabolischen Aktivierung positive genotoxische Ergebnisse für den Maus-Lymphom-Assay berichtet. Insgesamt deutet die Beweiskraft darauf hin, dass Tramadol kein genotoxisches Risiko für den Menschen darstellt.

Karzinogenität

Orales Tramadol, das Ratten und Mäusen 2 Jahre lang täglich verabreicht wurde, zeigte keine Karzinogenität

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine Auswirkungen von Tramadol auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet. In einer Entwicklungsstudie an Ratten kam es bei Vorliegen maternaler Toxizität und Mortalität zu Fehlbildungen bei den Feten. Keine Auswirkungen auf die Entwicklung bei Ratten wurden bei einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag beobachtet, bei der die Plasmakonzentrationen von Tramadol und O-Desmethyltramadol das 2,1- und 2,0-Fache der geschätzten mittleren klinischen C_{max} und des 0,6- und 0,7-Fache der geschätzten mittleren klinischen AUC_t bei Anwendung der empfohlenen Höchstdosis von Tramadol von 400 mg einmal täglich betragen. Wenn weibliche Ratten während der Trächtigkeit

und Laktation behandelt wurden, kam es bei einer maternal toxischen Dosierung von 60 mg/kg/Tag zu einer erhöhten Sterblichkeit der Jungtiere und zu einem verminderten Gewicht der Nachkommen während der Laktation.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hydriertes Pflanzenöl
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat
Hyppomellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister mit 20, 50, 100 Retardtabletten;
Klinikpackungen: 5 × 20 Retardtabletten und 4 × 50 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel: 06172-888-01
Fax: 06172-888-2740

In Lizenz von Mundipharma

8. ZULASSUNGSNUMMERN

46414.00.00/46414.01.00/46414.02.00/
46414.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. Dezember 1999/29. Juni 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt