

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramadol Mylan 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid

1 ml Lösung (= 40 Tropfen bzw. 8 Pump-Hübe zu jeweils 5 Tropfen) enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

1 Tropfen enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 230 mg Propylenglycol pro 40 Tropfen bzw. 8 Pump-Hübe entsprechend 1 ml Lösung.

Dieses Arzneimittel enthält 315 mg Sorbitol pro 40 Tropfen bzw. 8 Pump-Hübe entsprechend 1 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen
Farblose, klare Lösung mit Pfefferminzgeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tramadol Mylan mit einer Tropfvorrichtung:

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 dafür vor.

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

Siehe Tabelle 1

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 Mylan angewendet werden (100 mg Tramadolhydrochlorid).

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 8 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 Mylan 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.

Dosierungen bezogen auf das Körpergewicht für Kinder ab 1 Jahr:

Alter	Körpergewicht	Tropfenzahl einer Einzeldosis (1 bis 2 mg/kg)
1 Jahr	10 kg	4 bis 8
3 Jahre	15 kg	6 bis 12
6 Jahre	20 kg	8 bis 16
9 Jahre	30 kg	12 bis 24
11 Jahre	45 kg	18 bis 36

Ältere Patienten

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

Leber- und Niereninsuffizienz / Dialyse

Bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit schwerer Nieren- und/oder schwerer Leberinsuffizienz wird Tramadol Mylan nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen wird mit etwas Flüssigkeit oder auf Zucker – unabhängig von den Mahlzeiten – eingenommen.

Die Menge von Tramadolhydrochlorid in bestimmter Anzahl von Tropfen:

Anzahl der Tropfen	Menge an Tramadolhydrochlorid
1 Tropfen	2,5 mg
5 Tropfen	12,5 mg
10 Tropfen	25 mg
15 Tropfen	37,5 mg
20 Tropfen	50 mg

25 Tropfen	62,5 mg
30 Tropfen	75 mg
35 Tropfen	87,5 mg
40 Tropfen	100 mg

Dauer der Anwendung

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

Tramadol Mylan mit Dosierpumpe:

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 dafür vor.

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

Siehe Tabelle 2

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 Mylan angewendet werden (100 mg Tramadolhydrochlorid).

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 8 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 Mylan 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

Tabelle 1 *Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:*

Applikationsform	Einzeldosis	Tageshöchstosis
Tramadol Mylan Lösung zum Einnehmen	50 bis 100 mg alle 4 bis 6 Stunden (20 bis 40 Tropfen)	400 mg (bis zu 160 Tropfen)

Tabelle 2 *Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre*

Applikationsform	Einzeldosis	Tageshöchstosis
Tramadol Mylan Lösung zum Einnehmen	50 bis 100 mg alle 4 bis 6 Stunden (4 bis 8 Pump-Hübe)	400 mg (bis zu 32 Pump-Hübe)

Substanz sollte nicht überschritten werden. Dabei ist die kleinere der beiden Dosen zu verabreichen.

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren nehmen Tramadol Mylan vorzugsweise mit der Tropfvorrichtung ein, da hier eine exaktere körpergewichtsbezogene Dosierung erzielt werden kann.

Ältere Patienten

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

Leber- und Niereninsuffizienz / Dialyse

Bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit schwerer Nieren- und/oder schwerer Leberinsuffizienz wird Tramadol Mylan nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen wird mit etwas Flüssigkeit oder auf Zucker – unabhängig von den Mahlzeiten – eingenommen.

Tramadol Mylan wird entweder mit einer Tropfvorrichtung oder einer Dosierpumpe ausgestattet. Bitte beachten Sie, dass ein Pump-Hub der Dosierpumpe nicht einem Tropfen der Tropfvorrichtung entspricht. Beachten Sie die unten angeführte Tabelle für weitere Details:

Siehe Tabelle 3

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Tramadol Mylan darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Tramadol, Menthol 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)
- bei Patienten, deren Epilepsie durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- zur Drogensubstitution

Tabelle 3

Kompletter Pump-Hub der Dosierpumpe	Menge an Tramadol-hydrochlorid	Entsprechende Menge an Tropfen
1 Pump-Hub	12,5 mg	5 Tropfen
2 Pump-Hübe	25 mg	10 Tropfen
3 Pump-Hübe	37,5 mg	15 Tropfen
4 Pump-Hübe	50 mg	20 Tropfen
5 Pump-Hübe	62,5 mg	25 Tropfen
6 Pump-Hübe	75 mg	30 Tropfen
7 Pump-Hübe	87,5 mg	35 Tropfen
8 Pump-Hübe	100 mg	40 Tropfen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Bei Patienten mit Atemdepression, oder wenn gleichzeitig ZNS-dämpfende Arzneimittel verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn die empfohlene Tageshöchst-dosis 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.

Bei der Einnahme von Tramadolhydrochlorid in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Gabe von Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchst-dosis (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.

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 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.

Es können sich eine Toleranz sowie eine mentale und physische Abhängigkeit entwickeln, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung. Bei Patienten, die zu Missbrauch oder Abhängigkeit von Arzneimitteln neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol Mylan nur kurzzeitig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

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.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol Mylan und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Tramadol Mylan zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

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

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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

Nebenniereninsuffizienz

Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erfordert. Zu den Symptomen einer akuten oder chronischen Nebenniereninsuffizienz können z. B. starke Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, niedriger Blutdruck, extreme Müdigkeit, verminderter Appetit und Gewichtsverlust gehören.

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 40 Tropfen bzw.

8 Pump-Hübe entsprechend 1 ml Lösung, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen / erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramadol Mylan 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 Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol Mylan nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol Mylan 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).

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 Potential 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 Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), MAO-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

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

In einer begrenzten Anzahl an Studien steigerte die prä- und postoperative Gabe des

antiemetischen 5HT₃-Antagonisten Ondansetron den Tramadol-Bedarf bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine 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).

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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)

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten: Appetitveränderungen.
Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen:

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

Nach Anwendung von Tramadol Mylan können verschiedenartige psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) ausgeprägt sind. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist euphorische Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen). Es kann zu einer Arzneimittelabhängigkeit kommen. Folgende Symptome eines Drogenentzugssyndroms, ähnlich wie bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Insomnie, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Zu den weiteren Symptomen, die beim Absetzen von Tramadol in sehr seltenen Fällen beobachtet wurden, gehören: Panikanfälle, starke Ängstlichkeit, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome (z. B. Verwirrung, Wahn, Depersonalisation, Derealisation, Paranoia).

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Schwindel.
Häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz.
Selten: Parästhesien, Tremor, Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope, Sprachstörungen.
Nicht bekannt: Serotoninsyndrom.

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).

Augenerkrankungen:

Selten: Miosis, verschwommene Sicht, Mydriasis.

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Palpitationen, Tachykardie).

Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und unter körperlicher Belastung auftreten.
Selten: Bradykardie.

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps).
Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und unter körperlicher Belastung auftreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Atemdepression, Dyspnoe.
Nicht bekannt: Schluckauf.

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.

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, Hautausschlag, 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.
Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Menthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Untersuchungen:

Selten: erhöhter Blutdruck.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln. Halten Sie die Atemwege frei (Aspiration!) sowie Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik aufrecht. Geben Sie als Antidot bei Atemdepression Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam intravenös angewendet werden.

Im Falle einer Vergiftung mit oralen Darreichungsformen wird eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle oder einer Magenspülung nur innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Tramadol-Einnahme empfohlen. Eine gastrointestinale Dekontamination zu späteren Zeitpunkten kann im Falle einer Vergiftung mit außergewöhnlich großen Mengen oder mit Retardformulierungen sinnvoll sein. 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 Mylan nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Opiode
ATC-Code: N02AX02

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 mindestens 7 Tage erforderlich machten.

In Einzeldosen von bis zu 2 mg / kg oder Mehrfachdosen von bis zu 8 mg / kg pro Tag (bis maximal 400 mg pro Tag) war die Wirksamkeit von Tramadol gegenüber Placebo überlegen und größer oder gleich zu Paracetamol, Nalbuphin, Pethidin oder 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

Resorption

Nach oraler Gabe wird Tramadol Mylan 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 %.

Verteilung

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 Gewebeanfinität ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ 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 verabreichten Dosis).

Elimination

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

Biotransformation

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 Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2–4. Seine Halbwertszeit $t_{1/2,\beta}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 h (Bereich: 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 beträgt 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.

Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil.

Pharmakokinetische / pharmakodynamische Zusammenhänge

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-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 bzw. 10 mg/kg Körpergewicht oral

sowie Hunde 20 mg/kg Körpergewicht rektal.

Tramadoldosierungen 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 tumorerezeugenden 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (Ph. Eur.); Saccharin-Natrium (Ph. Eur.); Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.); Gereinigtes Wasser (Ph. Eur.); Pfefferminzaroma.

1 ml Lösung (= 40 Tropfen bzw. 8 Pump-Hübe) enthält 0,315 g Sorbitol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tramadol Mylan soll – auch nach dem erstmaligen Gebrauch – in der gut verschlossenen Flasche aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche / Tropfflasche mit Tropfeinsatz, Verschluss kindersicher:
10 ml Lösung zum Einnehmen
20 ml Lösung zum Einnehmen (2 × 10 ml)
30 ml Lösung zum Einnehmen (3 × 10 ml)
50 ml Lösung zum Einnehmen
100 ml Lösung zum Einnehmen

Braunglasflasche; Dosierpumpe mit PP-Spenderadapter:
50 ml Lösung zum Einnehmen
100 ml Lösung zum Einnehmen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Hinweis zur Tropfflasche

Die Tropfflasche besitzt einen kindersicheren Schraubverschluss. Zum Öffnen muss der Schraubverschluss unter kräftigem Druck nach unten aufgeschraubt werden. Nach Gebrauch die Kappe wieder fest verschließen. Zur Entnahme die Flasche senkrecht nach unten halten und mit dem Finger leicht auf den Flaschenboden klopfen, bis die ersten Tropfen herauskommen.

Hinweis zur Flasche mit Dosierpumpe

Vor dem ersten Gebrauch Pumpe mehrfach bis zum Austritt der Lösung betätigen (aus technischen Gründen notwendig, um den Pumpmechanismus zu füllen). Darreichungsbehältnis (Löffel, Becher oder Ähnliches) unter die Öffnung des Dosierspenders halten und die Pumpe entsprechend der Dosieranweisung betätigen (1 Pump-Hub = 0,125 ml = 12,5 mg Tramadolhydrochlorid).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstraße 2
53783 Eitorf

Pharmazeutischer Unternehmer:

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

6006921.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25.02.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07.09.2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt