

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tramagit® 150 mg Retardtabletten
Tramagit® 200 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 150 mg bzw. 200 mg Tramadolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Tramagit® 150 mg Retardtabletten sind weiße, runde Tabletten.

Tramagit® 200 mg Retardtabletten sind weiße, runde Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

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 Schmerzlinderung ausreichende Dosis gewählt werden. Tagesdosen von 400 mg Wirkstoff sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

Für Dosierungen, die mit diesen Arzneimitteln nicht realisierbar/praktikabel sind, steht eine andere Stärke dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Soweit nicht anders verordnet, sollen Tramagit® Retardtabletten wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Die übliche Anfangsdosis beträgt 50 bis 100 mg zweimal täglich morgens und abends. Bei unzureichender Schmerzlinderung kann die Dosis auf 150 mg oder 200 mg Tramadolhydrochlorid zweimal täglich erhöht werden.

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

Kinder

Tramagit® Retardtabletten sind nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahren.

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 not-

wendig, 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 werden Tramagit® Retardtabletten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Tramagit® Retardtabletten sind im Ganzen, unzerkaut und unzerkleinert mit ausreichend Flüssigkeit – unabhängig von den Mahlzeiten – einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Tramagit® Retardtabletten dürfen 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)
- bei Patienten, deren Epilepsie durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- zur Drogensubstitution

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramagit® Retardtabletten dürfen 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, sollen Tramagit® Retardtabletten 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 Tageshöchstdosis deutlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), sollte die Behandlung mit Vorsicht durchgeführt werden, da die Möglichkeit einer Atemdepression unter diesen Umständen nicht ausgeschlossen werden kann.

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 Tageshöchstdosis (400 mg) hinausgehen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, kann Tramadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

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 Tramagit® Retardtabletten 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 Tramagit® Retardtabletten 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 Tramagit® Retardtabletten 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-

tel führt in der Regel zu einer raschen Besserung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramagit® Retardtabletten dürfen 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 Tramagit® Retardtabletten nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramagit® Retardtabletten 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 Anwendung 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.

Anderere 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 5-HT₃-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 sollten Tramagit® Retardtabletten 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

Tramagit® Retardtabletten können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Auswirkungen wie Benommenheit und Schwindel hervorrufen und können 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, angio-neurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten: Appetitveränderungen.

Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen:

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

Nach Anwendung von Tramagit® Retardtabletten 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, welche 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.

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 Tramagit® Retardtabletten 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 Schmerzbe-

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

Verteilung

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

Nach Anwendung von Tramagit® 100 mg Retardtabletten wird nach 4,9 h die maximale Plasmakonzentration $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/ml erreicht; nach Anwendung von Tramagit® 200 mg Retardtabletten wird nach 4,8 h $C_{max} = 260 \pm 62$ ng/ml erreicht.

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 den Faktor 1,4 verlängert sein.

Biotransformation

Tramadol wird beim Menschen im Wesentlichen durch N- und O-Desmethylierung sowie durch Konjugation der O-Desmethylierungsprodukte 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 betei-

ligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines 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- oder 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, 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 gefunden. In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf einen mutagenen Effekt. 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 Tumorzinidenzen. 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

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Hyprolose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackungen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake kindersichere PVC/Al-Blisterverpackungen im Umkarton.

Packung mit 10 Retardtabletten
Packung mit 20 Retardtabletten N 1
Packung mit 50 Retardtabletten N 2
Packung mit 100 Retardtabletten N 3

Anstaltspackung mit 100 Retardtabletten
Anstaltspackung mit 200 Retardtabletten
Anstaltspackung mit 250 Retardtabletten
Anstaltspackung mit 500 Retardtabletten
Anstaltspackung mit 1000 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstraße 2
53783 Eitorf
Tel.: 02243/87-0
Fax: 02243/87-175
E-Mail: info@krewelmeuselbach.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tramagit® 150 mg Retardtabletten:
79350.00.00

Tramagit® 200 mg Retardtabletten:
79351.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
19.02.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06.10.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt