Tradolan retard 200 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 200 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2,51 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Tradolan retard 100 mg-Filmtabletten

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung T1 auf einer Seite und dem Hersteller Logo auf der anderen Seite.

Tradolan retard 150 mg-Filmtabletten

Hell-orange, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung T2 auf einer Seite und dem Hersteller Logo auf der anderen Seite.

Tradolan retard 200 mg-Filmtabletten

Bräunlich-orange, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung T3 auf einer Seite und dem Hersteller Logo auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung mittelstarker bis starker Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wie bei allen Analgetika sollte die Dosierung der Intensität der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Generell ist die niedrigste effektive Dosis zur Erreichung der Schmerzfreiheit zu wählen.

Zur Minimierung vorübergehender unerwünschter Wirkungen wird eine langsame Dosistitration empfohlen. Die passende Dosis ist jene, die ausreichende Analgesie über das gesamte Dosierintervall bewirkt und keine oder zumindest erträgliche Nebenwirkungen hervorruft.

Bei Patienten, die von schnell freisetzenden Tramadolhydrochlorid-Zubereitungen umgestellt werden, sollte mit einer Tradolan retard-Dosis begonnen werden, die der bisherigen Tagesdosis der schnell freisetzenden Arzneiform am nächsten kommt. Es wird empfohlen, die Dosis langsam anzupassen, um vorübergehende unerwünschte Wirkungen zu vermeiden.

Die maximal empfohlene Tagesdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden, außer bei schweren postoperativen Schmerzen oder Tumorschmerzen.

Kinder und Jugendliche bis 12 Jahre

Tradolan retard-Filmtabletten sind nicht geeignet für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 12 Jahre. Für diese Patienten steht Tradolan in geeigneteren Darreichungsformen zur Verfügung.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die übliche Anfangsdosis beträgt 100 mg 2-mal täglich (entsprechend 200 mg Tramadol-hydrochlorid), wobei sich die Einnahme morgens und abends empfiehlt. Bei unzureichender Schmerzlinderung kann die Dosis auf 150 mg oder 200 mg 2-mal täglich erhöht werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten bis 75 Jahre ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten über 75 Jahre kann die Elimination von Tramadol verlangsamt sein. Hier sind die Dosierungsintervalle falls notwendig entsprechend den Bedürfnissen des Patienten zu verlängern.

Niereninsuffizienz/Dialyse und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist die Ausscheidung von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten soll eine Verlängerung des Dosisintervalls gemäß den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig abgewogen werden. Tramadol wird für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <10 ml/min) und/oder schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Tradolan retard-Filmtabletten sollten unabhängig von den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit unzerkaut eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Tramadol sollte auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung erfordern, ist der Analgetika-Bedarf regelmäßig zu überprüfen, ggfs. auch durch Anwendungspausen.

Tramadol kann Abhängigkeit hervorrufen. Der Nutzen einer länger dauernden Anwendung sollte

sorgfältig gegen das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

Tradolan retard darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei akuter Intoxikation mit bzw. Überdosierung von zentral dämpfenden Substanzen, z.B. Alkohol, Schlafmittel, zentral wirksamen Analgetika, Opioiden oder psychotropen Wirkstoffen.
- bei gleichzeitiger Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern bzw. innerhalb von zwei Wochen nach Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern.
- bei Epilepsie, die medikamentös nicht adäquat eingestellt und kontrolliert werden kann.
- zur Behandlung bei Drogenentzug oder zur Drogensubstitution.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abhängigkeit

Tramadol besitzt ein niedriges Abhängigkeitspotential. Bei Langzeitanwendung können sich Toleranzeffekte bzw. psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Auch nach Anwendung im therapeutischen Dosisbereich kann Tramadol zu Entzugserscheinungen, Abhängigkeit oder Missbrauch führen, daher sollte der tatsächliche Bedarf dieses Analgetikums regelmäßig überprüft werden.

Wenn ein Patient die Therapie mit Tramadol beendet, besonders nach längerfristiger Anwendung, ist eine stufenweise Verringerung der Dosis empfohlen, um Entzugssymptome zu vermeiden.

Bei Patienten, die zu Missbrauch oder Abhängigkeit neigen, sollte eine Behandlung nur über einen kurzen Zeitraum und unter strenger medizinischer Überwachung durchgeführt werden. Bei Opioid-abhängigen Patienten sollte Tramadol nur mit Vorsicht angewendet werden.

Tramadol ist ungeeignet als Substitutionsmittel für Opioid-abhängige Patienten. Obwohl Tramadol zu den Opioidrezeptor-Agonisten zählt, kann es Symptome eines Morphin-Entzugs nicht aufheben.

Wirkung auf das Zentralnervensystem

Bei Patienten mit Kopfverletzungen, Schock, erhöhtem Hirndruck oder Bewusstseinsstörungen unbekannter Ursache, sollte Tramadol nur mit Vorsicht angewendet werden.

Über Krampfanfälle nach therapeutischen Dosen wurde berichtet; ein erhöhtes Risiko besteht bei Überschreitung der empfohlenen Höchstdosis von 400 mg pro Tag und bei Patienten, die zusätzlich Arzneimittel anwenden, welche die Krampfschwelle senken (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Epilepsie in der Anamnese bzw. mit erhöhter Krampfneigung sollten nur nach strenger Indikationsstellung mit Tramadol behandelt werden.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Atemdepression

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion, bei Anwendung von Tramadol deutlich über dem empfohlenen Dosisbereich sowie bei gleichzeitiger Anwendung zentral dämpfender Substanzen, da das Risiko einer Atemdepression nicht ausgeschlossen werden kann.

Über Atemdepression nach therapeutischen Dosen wurde nur selten berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Überempfindlichkeit

Bei Patienten, die bereits mit Schock oder anderen Überempfindlichkeitssymptomen auf Opioide reagiert haben, sollte Tramadol nur mit Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination von Tramadol mit	***Mögliche Effekte***
serotonergen Arzneimitteln, wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin	Die gleichzeitige therapeutische Anwendung kann zu einer Serotoninvergiftung führen. Die Wahrscheinlichkeit für ein Serotonin-Syndrom ist groß wenn eines der folgenden Symptome beobachtet wurde: – spontaner Klonus – induzierbarer oder okulärer Klonus mit Unruhe oder Schwitzen – Tremor und Hyperreflexie

	– Hypertonie und Körpertemperatur >38° C und induzierbarer oder okulärer Klonus. Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt normalerweise zu einer schnellen Besserung. Die Behandlung hängt von der Art und Schwere der Symptome ab.
anderen zentral dämpfenden Substanzen	verstärkte zentrale Dämpfung; potentiell lebensgefährliche Atemdepression; von einer gleichzeitigen Anwendung ist abzuraten
SSRI, SNRI, trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika und anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol)	Krampfanfälle sowie Erhöhung des Potentials für das Auslösen von Krämpfen
Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin)	erhöhte INR, schwere Blutungen, Ekchymosen
Carbamazepin (Enzyminduktion)	verminderte analgetische Wirkung, verkürzte Wirkdauer
Cimetidin (Enzymhemmung)	verlängerte Halbwertszeit von Tramadol ohne erkennbare klinische Relevanz
gemischten Opioid-Agonisten/-Antagonisten, z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin	die Wirkung reiner Opioid-Agonisten wie Tramadol kann abgeschwächt sein; von einer gleichzeitigen Anwendung ist abzuraten
Opioid-Antagonisten, z.B. Naltrexon	verminderte analgetische Wirkung
5-HT_3-Antagonisten, z.B. Ondansetron	gegenseitige Beeinträchtigung der Wirkung; einige Studien zeigten erhöhten Analgetika-Bedarf bei Patienten mit postoperativem Schmerz
CYP3A4-hemmenden Wirkstoffen, z.B. Ketoconazol, Erythromycin	mögliche Beeinflussung der Metabolisierung von Tramadolhydrochlorid; die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt
CYP2D6-hemmenden Wirkstoffen	mögliche Beeinflussung der Metabolisierung von Tramadolhydrochlorid; die Wirksamkeit von Tramadol kann verringert sein
Alkohol	erhöhtes Risiko für zentrale Dämpfung mit potentieller Atemdepression; aufgrund nicht einschätzbarer Wechselwirkungen sollte Alkohol generell nicht mit zentral dämpfenden Wirkstoffen kombiniert werden, vor allem nicht mit Retardpräparaten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tramadol ist plazentagängig. Die Datenlage zur Sicherheit des Wirkstoffes in der Schwangerschaft ist unzureichend. Tramadol sollte daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Tierstudien mit Tramadol zeigten (bei sehr hohen Dosierungen) Einflüsse auf die Organentwicklung, Ossifikation und neonatale Mortalität. Es wurden jedoch keine teratogenen Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Tramadol unmittelbar vor oder während der Geburt wird die Uteruskontraktilität nicht beeinflusst. Tramadol kann beim Neugeborenen Veränderungen der Atemfrequenz bewirken, die allerdings meistens ohne klinische Relevanz sind. Länger dauernde Anwendung während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen Entzugssymptome hervorrufen.

Stillzeit

Während der Stillzeit treten etwa 0,1% der von der Mutter eingenommenen Dosis in die Muttermilch über. Tramadol sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden. Bei einmaliger Einnahme von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Tramadol auf die Fertilität vor.

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

Tramadol hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Tramadol die Verkehrstüchtigkeit, die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen. Dies gilt besonders zu Beginn der Behandlung, bei Umstellung der Arzneimittel, sowie unter zusätzlichem

Einfluss von Alkohol, Antihistaminika oder anderen zentral dämpfenden Substanzen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Anwendung von Tramadol sind Übelkeit und Benommenheit bzw. Schwindel; sie treten bei jeweils mehr als 10% der Patienten auf.

Atemdepression kann bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosis oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Substanzen auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Epileptoide Anfälle traten hauptsächlich nach Anwendung hoher Tramadol-Dosen auf bzw. nach gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, welche die Krampfschwelle senken oder selbst Krampfanfälle auslösen können (z.B. Antidepressiva oder Antipsychotika, siehe Abschnitt 4.5).

Psychische Nebenwirkungen von Tramadol können bezüglich Art und Intensität (abhängig von der Persönlichkeit des Patienten und der Behandlungsdauer) individuell variieren. Sie umfassen u.a. Veränderungen der Stimmung, der Aktivität und der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit.

Die Anwendung von Tramadol über längere Zeit kann Abhängigkeit hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4), verbunden mit Opioid-typischen Entzugserscheinungen wie Agitation, Angstgefühl, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinaler Symptomatik.

Weitere, sehr selten beobachtete Entzugssymptome sind Panikattacken, schwere Angstzustände, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥1/10

Häufig: ≥1/100, <1/10

Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100

Selten: ≥1/10.000, <1/1.000

Sehr selten: <1/10.000

Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen, z.B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, Angioödem (mit potentiell schwerwiegender Schwellung in Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf), Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Stimmungsveränderungen (meist gehobene Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Depression, Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung), Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. verändertes Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen); Halluzinationen, Verwirrung, Schlafstörungen, Alpträume; Entzugssymptome (Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor, gastrointestinale Symptome)

Sehr selten: Entzugssymptome (Panikattacken, schwere Angstzustände, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus, ungewöhnliche ZNS-Symptome)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit

Häufig: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit

Selten: Atemdepression; epileptoide Anfälle (siehe Abschnitt 4.5), unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörungen, Synkope, Parästhesien, Tremor, Veränderungen des Appetits

Häufigkeit nicht bekannt: Sprachstörungen

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen

Häufigkeit nicht bekannt: Mydriasis

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Kardiovaskuläre Regulationsstörungen (Palpitationen, Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Kreislaufkollaps); diese Nebenwirkungen treten besonders nach intravenöser Verabreichung bzw. bei physisch belasteten Patienten auf

Selten: Bradykardie, erhöhter Blutdruck

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Gesichtsrötung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Häufigkeit nicht bekannt: Verschlimmerung von Asthma (Kausalität fraglich)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit

Gelegentlich: Brechreiz, gastrointestinale Reizung (z.B. Druckgefühl im Magen, Flatulenz), Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: erhöhte Leberwerte

Häufigkeit nicht bekannt: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria)

Sehr selten: Toxische Epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: motorische Schwäche

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Probleme beim Urinieren, Harnverhaltung)

Häufigkeit nicht bekannt: Hyponatriämie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5 AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol mit folgenden Opioid-typischen Symptomen zu rechnen: Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Hypotonie, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, Krampfanfälle, Atemdepression bis zur Atemlähmung.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum Freihalten der Atemwege (Aspirationsgefahr!) und zur Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik.

Das Antidot bei Atemdepression ist Naloxon. Im Tierexperiment war Naloxon bei Krampfanfällen wirkungslos; möglicherweise kann es die Krampfneigung verstärken. Daher sollte bei Patienten mit Krampfanfällen die intravenöse Gabe von Benzodiazepinen (z.B. Diazepam) erwogen werden.

Tramadol kann durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur in geringem Maße aus dem Serum entfernt werden. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tradolan retard-Filmtabletten nicht geeignet.

Bei oraler Überdosierung kann eine Magenentleerung zur Entfernung noch nicht resorbierter Wirkstoffmengen (besonders bei Retardpräparaten) sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Opioide

ATC-Code: N02AX02

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

Tramadol besitzt eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin bewirkt Tramadol über einen weiten Bereich analgetisch wirksamer Dosen keine Atemdepression. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem sind vergleichsweise gering. Die Wirkstärke von Tramadol beträgt ein Zehntel bis ein Sechstel der analgetischen Potenz von Morphin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Tramadol zu ca. 90% resorbiert. Aufgrund eines geringen First-Pass-Effektes (maximal 30%) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit im Mittel ca. 70%, unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Nach Administration von Tradolan retard 100 mg-Filmtabletten wird die maximale Plasmakonzentration C_{max} = 141 ± 40 ng/ml nach 4,9 Stunden erreicht. Nach Administration von Tradolan retard 200 mg-Filmtabletten wird die maximale Plasmakonzentration C_{max} = 260 ± 62 ng/ml

nach 4,8 Stunden erreicht.

Verteilung

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

Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazenta-Schranke. Tramadolhydrochlorid und sein Metabolit O-Desmethyltramadol finden sich in der Muttermilch in sehr geringen Mengen (0,1% bzw. 0,02% der verabreichten Dosis).

Biotransformation

Tramadol wird beim Menschen hauptsächlich durch N- und O-Demethylierung sowie durch Konjugation der O-Demethylierungsprodukte mit Glucuronsäure metabolisiert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Bei weiteren Metaboliten bestehen quantitativ beträchtliche interindividuelle Unterschiede. Im Urin wurden bisher 11 Metabolite gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethyltramadol die Wirkstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2 bis 4.

Die Hemmung der an der Biotransformation von Tramadol beteiligten Isoenzyme CYP3A4 (z.B. durch Azol-Antimykotika, Erythromycin, Ritonavir) und/oder CYP2D6 (z.B. durch Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin) kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Dasselbe gilt für Enzyminduktoren wie z.B. Rifampicin oder Phenytoin. Bisher wurde über keine klinisch relevanten Wechselwirkungen berichtet.

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung beträgt 90% der Gesamtradioaktivität der verabreichten Dosis.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{½\beta}$) beträgt etwa 6 Stunden, unabhängig von der Applikationsart.

Bei Patienten über 75 Jahre kann die Eliminationshalbwertszeit um den Faktor 1,4 verlängert sein.

Die Halbwertszeit von O-Desmethyltramadol liegt mit 7,9 Stunden in der gleichen Größenordnung wie jene von Tramadolhydrochlorid.

Linearität/Nicht-Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol pharmakokinetische Linearität.Die Relation zwischen Serumkonzentration und analgetischer Wirkung ist dosisabhängig, jedoch mit beträchtlichen Abweichungen in Einzelfällen. Eine Serumkonzentration von 100 bis 300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

Leber- und Niereninsuffizienz

Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringfügigen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminations-Halbwertszeiten von 13,3 ± 4,9 Stunden (Tramadol) bzw. 18,5 ± 9,4 Stunden (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 bzw. 36 Stunden gemessen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <5 ml/min) betrugen die Werte 11 ± 3,2 bzw. 16,9 ± 3 Stunden, im Extremfall 19,5 bzw. 43,2 Stunden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tramadol überwindet die Plazenta-Schranke. Tramadol und sein Metabolit O-Desmethyltramadol finden sich in der Muttermilch in sehr geringen Mengen (0,1% bzw. 0,02% der verabreichten Dosis).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei hohen Dosen traten allerdings fetotoxische Effekte auf, bedingt durch maternal toxische Reaktionen.

Nach Dosierungen, die weit über der therapeutischen Dosis lagen, traten zentralnervöse Erscheinungen auf (Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe, verminderte Gewichtszunahme). Tramadol-Dosierungen 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 Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Weibchen zeigten nach höheren Dosierungen (ab 50 mg/kg/Tag) eine geringere Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg toxische Effekte bei Muttertieren sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

In in vitro-Testsystemen wurden Hinweise auf Mutagenität gesehen. In vivo-Untersuchungen zeigten keine mutagenen Effekte. Tramadol ist nach bisher vorliegendem Erkenntnisstand als nicht-mutagene Substanz einzustufen.

Aus Studien zum tumorerzeugenden Potential an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine

substanzbedingt erhöhte Tumorinzidenz. Bei Mäusen konnte eine dosisabhängige erhöhte Inzidenz für Leberzelladenome und ein nicht dosisabhängiger Anstieg der Lungentumore festgestellt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tradolan retard 100 mg-Filmtabletten
Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Tablettenfilm:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 6000
Propylenglykol
Talkum
Titandioxid (E 171)
Tradolan retard 150 mg-Filmtabletten
Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Tablettenfilm:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 6000
Propylenglykol
Talkum
Titandioxid (E 171)
Chinolingelb (E 104)
Eisen(III)-oxid rot (E 172)
Tradolan retard 200 mg-Filmtabletten
Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Tablettenfilm:
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 6000
Propylenglykol
Talkum
Titandioxid (E 171)
Chinolingelb (E 104)
Eisen(III)-oxid rot (E 172)
Eisen(III)-oxid braun (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PP-bzw. Aluminium/PVC/PVDC-Blisterpackungen mit 10, 30 oder 60 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H.
8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

1–21239

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Dezember 1995 / 4. April 2012

10. Stand der Information

Oktober 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe auf Rezept, wiederholte Abgabe verboten, apothekenpflichtig