Tramabene-Tropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Tramabene-Tropfen in Flasche mit Tropfeinsatz

1 ml Lösung (= 40 Tropfen bzw. 8 Hübe) enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Tramabene-Tropfen in Flasche mit Dosierpumpe

1 Tropfen enthält 2,5 mg Tramadolhydrochlorid.
1 Hub der Dosierpumpe entspricht 5 Tropfen = 12,5 mg Tramadolhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zum Einnehmen.
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung; pH-Wert: 4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist auf die Intensität der Schmerzen und die Empfindlichkeit des einzelnen Patienten abzustimmen. Generell ist die niedrigste effektive Dosis zur Erreichung der Schmerzfreiheit zu wählen. Die passende Dosis ist jene, die ausreichende Analgesie über das gesamte Dosierintervall bewirkt und keine oder zumindest erträgliche Nebenwirkungen hervorruft.
Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.
Soweit nicht anders verordnet, soll Tramabene wie folgt dosiert werden:

- ***Tramabene-Tropfen in Flasche mit Tropfeinsatz***

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Im Allgemeinen werden 20 Tropfen (50 mg Tramadolhydrochlorid) als Einzeldosis verabreicht. Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so können noch einmal 50 mg Tramadolhydrochlorid gegeben werden. Ist nach klinischen Erfahrungen bei schweren Schmerzzuständen ein höherer Analgetika-Bedarf zu erwarten, so können 100 mg Tramadolhydrochlorid (= 40 Tropfen) als Einzeldosis verabreicht werden.
In der Regel ist eine 2-4 malige Gabe von 50-100 mg Tramadolhydrochlorid täglich ausreichend. Tagesdosen von insgesamt 400 mg Tramadolhydrochlorid (160 Tropfen = 4 ml) sollen im Allgemeinen nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor. Bei der Behandlung von Tumorschmerzen und postoperativen Schmerzzuständen können jedoch höhere Tagesdosen erforderlich sein.
Die Wirkdauer von Tramadol beträgt nach Stärke der Schmerzen bei Verabreichung therapeutischer Dosen durchschnittlich 4-8 Stunden.

Kinder ab 1 Jahr

Die übliche Dosis für Kinder über 1 Jahr beträgt 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid/kg Körpergewicht.*
Tagesdosen von 8 mg Tramadolhydrochlorid pro kg Körpergewicht bzw. 400 mg Tramadolhydrochlorid (je nachdem welche Dosis geringer ist) sollten nicht überschritten werden.
Anleitung zur körpergewichtsbezogenen Dosierung bei Kindern über 1 Jahr:

Ungefähres Alter	***Körpergewicht***	***Anzahl der Tropfen für eine Einzeldosis (1 – 2 mg/kg/KG)***
1 Jahr	10 kg	4 – 8
3 Jahre	15 kg	6 – 12
6 Jahre	20 kg	8 – 16
9 Jahre	30 kg	12 – 24
11 Jahre	45 kg	18 – 36

- ***Tramabene-Tropfen in Flasche mit Dosierpumpe***

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Im Allgemeinen werden 4 Hübe (50 mg Tramadolhydrochlorid) als Einzeldosis verabreicht. Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so können noch einmal 50 mg Tramadolhydrochlorid gegeben werden. Ist nach klinischen Erfahrungen bei schweren Schmerzzuständen ein höherer Analgetika-Bedarf zu erwarten, so können 100 mg Tramadolhydrochlorid (=8 Hübe) als Einzeldosis verabreicht werden.
In der Regel ist eine 2-4 malige Gabe von 50-100 mg Tramadolhydrochlorid täglich ausreichend. Tagesdosen von insgesamt 400 mg Tramadolhydrochlorid (32 Hübe = 4 ml) sollen im Allgemeinen nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor. Bei

der Behandlung von Tumorschmerzen und postoperativen Schmerzzuständen können jedoch höhere Tagesdosen erforderlich sein.
Die Wirkdauer von Tramadol beträgt nach Stärke der Schmerzen bei Verabreichung therapeutischer Dosen durchschnittlich 4-8 Stunden.

Kinder ab 1 Jahr

Die übliche Dosis für Kinder über 1 Jahr beträgt 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid/kg Körpergewicht.*
Tagesdosen von 8 mg Tramadolhydrochlorid pro kg Körpergewicht bzw. 400 mg Tramadolhydrochlorid (je nachdem welche Dosis geringer ist) sollten nicht überschritten werden.
Für die Anwendung von Tramabene-Tropfen bei Kindern wird empfohlen, die Lösung mittels Flasche mit Tropfeinsatz und nicht mit Hilfe einer Flasche mit Dosierpumpe zu verabreichen, um eine exakte Körpergewicht bezogene Dosierung zu ermöglichen.

* Hierfür stehen auch Tramabene 50 mg-Ampullen und Tramabene 100 mg-Ampullen zur Verfügung.

Ältere Patienten

Bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist normalerweise keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten über 75 Jahren kann die Eliminationszeit verlängert sein. Daher ist das Dosisintervall falls notwendig entsprechend den Bedürfnissen des Patienten zu erhöhen.

Niereninsuffizienz / Dialyse und Beeinträchtigung der Leber

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.
Tramabene-Tropfen sind bei schweren Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen nur mit Vorsicht anzuwenden.
Erfahrungen mit Dialyse-Patienten haben gezeigt, dass Tramadol nur sehr langsam durch Hämodialyse oder Hämofiltration entfernt wird. Im Regelfall ist eine nachträgliche Anwendung zur Aufrechterhaltung der Analgesie nicht notwendig.

Art der Anwendung

Die Tropfen sollten mit etwas Flüssigkeit oder auf Würfelzucker - unabhängig von den Mahlzeiten - eingenommen werden.

- Die ***Flaschen zu 10 und 30 ml*** haben einen ***Tropfeinsatz*** und besitzen einen kindersicheren Schraubverschluss.

Tramadolhydrochloridgehalt in einzelnen Tropfen der wässrigen Lösung:

Anzahl der Tropfen	***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

- Die ***Flasche zu 100 ml*** ist mit einer ***Dosierpumpe*** ausgestattet, die nur eine Dosierung in Hüben zulässt.

Bitte beachten Sie, dass 1 Hub der Dosierpumpe nicht 1 Tropfen aus dem Tropfbehältnis entspricht. Nähere Angaben entnehmen Sie bitte untenstehender Tabelle:

Volle Hübe der Dosierpumpe	***Tramadolhydrochlorid***	***Entsprechende Tropfenanzahl***
1 Hub	12,5 mg	5 Tropfen
2 Hübe	25 mg	10 Tropfen
3 Hübe	37,5 mg	15 Tropfen
4 Hübe	50 mg	20 Tropfen
5 Hübe	62,5 mg	25 Tropfen
6 Hübe	75 mg	30 Tropfen
7 Hübe	87,5 mg	35 Tropfen
8 Hübe	100 mg	40 Tropfen

Dauer der Anwendung

Tramadol darf nicht länger als therapeutisch unbedingt notwendig gegeben werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine längerdauernde Schmerzbehandlung mit

Tramabene - Tropfen erforderlich ist, sollte regelmäßig und in kurzen Abständen überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welcher Dosis Tramabene - Tropfen weiter gegeben werden können.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Vergiftungen durch Alkohol, Schlafmittel, Analgetika, Opioide oder Psychopharmaka
- Tramadol soll Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Tramadol ist nicht für Kinder unter einem Jahr bestimmt.
- Tramadol darf nicht bei Epilepsie, die durch Therapie nicht ausreichend kontrolliert ist, angewendet werden.
- Tramadol ist nicht zur Opioid-Entzugsbehandlung oder zur Drogensubstitution geeignet.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht und sorgfältige Überwachung ist geboten bei:

- Opioid-Abhängigkeit
- Bewusstseinsstörungen unklarer Genese
- Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird
- bekanntem cerebralen Krampfleiden
- schwerer Leber- und Niereninsuffizienz
- gesteigerter Opiatempfindlichkeit
- Kopfverletzungen
- Schock

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren bzw. in der Vergangenheit bereits empfindlich auf Opioide reagiert haben, soll das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Tramadol eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opiatabhängigen. Obwohl Tramadol ein Opiatagonist ist, kann es Morphin-Entzugssymptome nicht unterdrücken. Tierexperimentell konnte sogar gezeigt werden, dass die Gabe von Tramadol bei opiatabhängigen Affen unter bestimmten Voraussetzungen ein Entzugssymptom provozieren kann.

Bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen parenteralen Dosierung, wie sie im Rahmen von Anwendungen bei der Narkose gelegentlich erfolgte, sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentraldämpfenden Substanzen, ist mit einer dämpfenden Wirkung auf die Atmung (Atemdepression) zu rechnen.

Tramadol hat ein geringes Abhängigkeitspotential. Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden.

Bei Patienten, die zu Arzneimittelmissbrauch, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit neigen, ist eine notwendige analgetische Behandlung mit Tramadol nur kurzfristig und nur unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Die Langzeittherapie bei chronischen Schmerzzuständen soll nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen. Gegebenenfalls sind Behandlungspausen einzulegen oder andere alternative Maßnahmen zu ergreifen.

Tramabene-Tropfen sind zuckerfrei und daher auch für Diabetiker geeignet. Tramabene-Tropfen sind alkohol(ethanol)frei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Substanzen, die ebenfalls auf das Zentralnervensystem wirken (z.B. Tranquilizer, Schlafmittel, Alkohol), ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte (z.B. Müdigkeit, Atemdepression) zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).

Tramadol kann Krämpfe auslösen und das Potential von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika und anderen Arzneimitteln die die Krampfschwelle senken (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol) für das Auslösen von Krämpfen erhöhen.

Die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln, wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern

(SNRI), MAO-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann zu einer Serotoninvergiftung führen. Die Wahrscheinlichkeit für ein Serotonin Syndrom ist groß wenn eines der folgenden Symptome beobachtet wurde:

– spontaner Klonus
– induzierbar 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, da bei einigen Patienten verminderte Quick-Werte in Zusammenhang mit starken Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

Bei der Kombination von Tramadol mit Barbituraten wird tierexperimentell eine Verlängerung der Narkosedauer beobachtet. Zugleich darf aber bei der Kombination von Tramadol mit z.B. einem Tranquilizer ein günstiger Effekt auf das Schmerzempfinden erwartet werden.

Im Zusammenhang mit parenteraler Tramadol-Gabe wurde in einer Studie bei Allgemeinnarkose mit Enfluran und Lachgas über eine verminderte Amnesie berichtet.

Tramadol darf nicht mit MAO-Hemmstoffen kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn innerhalb der letzten 14 Tage vor Anwendung des Opioids Pethidin ein MAO-Hemmer verabreicht worden ist, wurden lebensbedrohende Wechselwirkungen in Bezug auf das Zentralnervensystem, die Atemfunktion und das Herz-Kreislaufsystem beobachtet. Die gleichen Wechselwirkungen können auch bei der Behandlung mit Tramabene nicht ausgeschlossen werden.

In Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol in Kombination mit anderen serotoninergen Substanzen wie z.B. selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) oder mit MAO-Hemmern über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Symptome eines Serotonin-Syndroms sind z.B. Verwirrtheit, Unruhe, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhoe. Absetzen der serotoninergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Medikamentöse Gegenmaßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome.

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse nicht mit klinisch relevanten Wechselwirkungen zu rechnen. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) und Tramadol ist nicht empfehlenswert, da die theoretische Möglichkeit besteht, dass die analgetische Wirkung eines reinen Agonisten unter diesen Umständen abgeschwächt wird.

Andere CYP3A4-hemmende Substanzen, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl den Metabolismus von Tramadol (O-Demethylierung) als auch möglicherweise des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

In Studien erhöhte die prä- oder postoperative Verabreichung des antiemetischen 5 – HT3 Antagonisten Ondansetron den Bedarf von Tramadol bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, Knochenwachstum und Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Tramadol passiert die Plazenta. Über die Unbedenklichkeit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Deshalb sollte Tramabene nicht an schwangere Frauen verabreicht werden.

Vor oder während der Geburt gegeben, beeinflusst Tramadol nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Bei Neugeborenen kann es zu in der Regel klinisch nicht relevanten Veränderungen der Atemfrequenz kommen.

Stillzeit

Tramadol tritt zu ca. 0,1% in die Muttermilch über. Daher sollte Tramabene nicht während der Stillzeit angewendet werden. Bei einer einmaligen Gabe von Tramabene ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

Fertilität

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

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

Tramadol kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Benommenheit und verschwommenes Sehen das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven

Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen psychotrop wirkenden Substanzen.
Bei ambulant behandelten Patienten soll der oben genannte Hinweis besonders beachtet werden. Es wird daher empfohlen, die Patienten über mögliche unerwünschte Wirkungen zu informieren.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Einteilung wurde für die Häufigkeitsbeschreibungen der Nebenwirkungen verwendet:
Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100 und <1/10
Gelegentlich: ≥1/1 000 und <1/100
Selten: ≥1/10 000 und <1/1 000
Sehr selten: <1/10 000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tramadol führt dosisabhängig zu Atemdepression und zu Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß (von leichter Müdigkeit bis zu Benommenheit), die bei Anwendung der empfohlenen Dosen für mäßig starke Schmerzen in der Regel jedoch nicht in Erscheinung treten.
Als häufigste Nebenwirkungen treten bei jeweils über 10% der Patienten Übelkeit und Schwindel auf.

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Allergische Reaktionen (z.B. Atemnot, Bronchospasmus, pfeifende Atemgeräusche, angioneurotisches Ödem) und Schockreaktionen (plötzliches Kreislaufversagen).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Angst und Albträume.
Nach Anwendung von Tramabene können verschiedenartige psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene 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 Abhängigkeit kommen.

Physische Abhängigkeit
Symptome einer Entzugsreaktion, ähnlich wie bei Opiaten, können auftreten. Solche Symptome sind: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome.
Zu den weiteren Symptomen, die beim Absetzen von Tramadol in sehr seltenen Fällen beobachtet wurden, gehören: Panikattacken, starke Ängstlichkeit, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Schwindel.
Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit.
Selten: Appetitveränderungen, Parästhesien, Tremor, Atemdepression, epileptiforme Krämpfe, unwillkürliche Muskelkontraktionen und Synkopen.
Nicht bekannt: Sprachstörungen.
Bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosierung und bei gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5) kann eine Atemdepression auftreten.
Epileptiforme Krampfanfälle traten überwiegend nach hoher Tramadol-Dosierung auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche die Krampfschwelle erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Augenerkrankungen
Selten: verschwommene Sicht.
Nicht bekannt: Mydriasis.

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Herzklopfen, Tachykardie.
Diese unerwünschten Wirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.
Selten: Bradykardie.

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps.
Diese unerwünschten Wirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.
Selten: erhöhter Blutdruck.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemdepression , Dyspnoe (Atemnot).
Bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosierung 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, Diarrhöe, gastrointestinale Irritationen (z.B. Magendruck, Völlegefühl).

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr selten wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol über Leberenzymwerterhöhungen (Transaminasen) berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Schwitzen.
Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: motorische Schwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: Miktionsstörungen (Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Dysurie und Harnverhalten).

Allgemeine Erkrankungen
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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Österreich
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 eine Symptomatik wie bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis komatösem Zustand, Krämpfen und Atemdepression bis Atemlähmung zu rechnen.

Therapie von Intoxikationen
Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum Freihalten der Atemwege (Aspiration!), Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik, Magenentleerung durch Erbrechen (wacher Patient) oder Magenspülung.
Antidot bei Atemdepression: Naloxon.
Bei zentralen Krämpfen: In tierexperimentellen Studien war Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam i.v. angewendet werden.
Tramadol ist nur gering dialysierbar. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein als Gegenmaßnahmen nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide, Tramadol
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 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.
Tramadol besitzt eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin besitzt Tramadol in analgetischen Dosen über einen weiten Bereich keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die

gastrointestinale Motilität nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering.
Die Wirkdauer beträgt 4 – 8 Stunden. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 – 1/6 der Morphin-Wirkstärke angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tramadol wird nach oraler Gabe zu über 90% resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei ca. 70%, unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Der Unterschied zwischen resorbiertem und unmetabolisiert verfügbarem Tramadol dürfte durch einen nur geringen First-Pass-Effekt zu erklären sein. Der First-Pass-Effekt stellt sich nach oraler Gabe auf maximal 30% ein.
Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil.
Die Relation zwischen Serumkonzentrationen und analgetischer Wirkung ist dosisabhängig, jedoch mit großen Abweichungen im Einzelfall. Eine Serumkonzentration von 100 bis 300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

Verteilung

Tramadol weist eine hohe Gewebeaffinität auf (Vd, β = 203±40 l). Die Eiweißbindung beträgt etwa 20%. Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Es findet sich in der Muttermilch zusammen mit seinem O-Desmethylderivat in sehr geringen Mengen (0,1% bzw. 0,02% der applizierten Dosis).

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 Metaboliten gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethyltramadol die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2 – 4.
Seine Halbwertszeit t½, β (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 h (Bereich: 5,4 – 9,6 h) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.
Die Hemmung der an der Biotransformation von Tramadol beteiligten Isoenzyme CYP3A4 und/oder CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Bisher sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen berichtet worden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit t½, β beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 h.
Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei schweren Organschädigungen (z.B. Leberzirrhose, Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance <5ml/min) ist mit einer 2 bis 3-fachen Verlängerung der Eliminationszeit zu rechnen. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert werden.
Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung beträgt 90% der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis.

Dosis-Wirkungslinearität

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Leber- und Niereninsuffizienz

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 ± 4,9 h (Tramadol) bzw. 18,5 ± 9,4 h (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 h bzw. 36 h bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <5 ml/min) betrugen die Werte 11 ± 3,2 h bzw. 16,9 ± 3 h, im Extremfall 19,5 h bzw. 43,2 h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische/Subchronische Toxizität

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 klinischen, hämatologischen, chemischen und histologischen Untersuchungen keine substanzbedingten Veränderungen. Erst bei Dosierungen weit über der therapeutischen Dosis kam es zu folgenden Veränderungen: verminderte

Gewichtszunahme (reduzierte Futteraufnahme), herabgesetzter Putztrieb, Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe. Reaktionslos vertrugen Ratten und Hunde Dosen von 20 mg/kg bzw. 10 mg/ kg KG oral sowie Hunde 20 mg/kg KG rektal.
Die lokale Verträglichkeit war sowohl bei einmaliger als auch bei wiederholter parenteraler Gabe als gut zu bewerten.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität beeinflussten die akute oder mehrtägige Verabreichung hoher Tramadoldosen an männlichen Mäusen nicht deren Fertilität. Bei weiblichen Ratten zeigte sich bei extrem hohen Tramadoldosen (ab 50 mg/kg/Tag) maternaltoxische Effekte und eine erhöhte 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 höherer Dosierung (ab 50 mg/kg pro Tag) eine geringere Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg maternaltoxische Effekte sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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 tumorerzeugenden Potential von Tramadol wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus Studien an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingte erhöhte Tumorinzidenzen. 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

Saccharin-Natrium (1 mg/ml); Natriumcyclamat (9 mg/ml); Glycerol 85%; Sahne Aroma 49068,H&R; Pfefferminzöl; Macrogol-Glycerolhydroxystearat; Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Haltbarkeit nach Anbruch: 1 Jahr.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärpackmittel (10 und 30 ml): Flasche aus Braunglas Typ III mit Kunststoff-Tropfer
Primärpackmittel (100 ml): Flasche aus Braunglas Typ III mit Dosierpumpe bestehend aus Feder und Kugel (aus rostfreiem Stahl), Gehäuse (aus Melamin), Steigrohr (aus PE-PP), Sprühkopf (Schnabel und Düsenkappe aus PP)
Sekundärpackmittel: Faltkartonschachtel
10 ml, 30 ml und 100 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Bedienung der Dosierpumpe:

Vor dem ersten Gebrauch Pumpe mehrfach bis zum Austritt der Lösung betätigen (aus technischen Gründen notwendig, um Pumpmechanismus zu füllen).
Bei erster Anwendung wie auch bei Anwendung nach einer längeren Pause die ersten Hübe verwerfen bis ein konstantes Flussvolumen erreicht ist und nach Anweisung (siehe bitte Abschnitt 4.2) dosieren.
Darreichungsbehältnis (Löffel, Becher, o.ä.) unter die Öffnung des Dosierspenders halten und die Pumpe entsprechend der Dosieranweisung (siehe bitte Tabelle in Abschnitt 4.2) betätigen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel, Wien.

8. Zulassungsnummer

1–21799

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. Jänner 1997 / 16. März 2012

10. Stand der Information

September 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe auf Rezept, wiederholte Abgabe verboten, apothekenpflichtig.