

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma, 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartgelatinekapsel mit gelbem Kapselunterteil und grüner Kappe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzstillung ausreichende Dosis gewählt werden. Tagesdosen von 400 mg Wirkstoff sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände (z. B. bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen) dafür vor.

Soweit nicht anders verordnet, sollen Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Bei mäßig starken Schmerzen 1 Hartkapsel Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid). Tritt innerhalb 30-60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, kann eine zweite Hartkapsel eingenommen werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 2 Hartkapseln Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) eingenommen.

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4-8 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 50 Kapseln - 1A-Pharma sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 25 kg Körpergewicht bestimmt und lassen in der Regel für Kinder unter 12 Jahren keine individuelle Dosierung zu. Daher sollte auf geeignetere Darreichungsformen ausgewichen werden.

Ältere Patienten

Bei akuten Schmerzen werden Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma nur einmal oder wenige Male eingenommen, so dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Bei chronischen Schmerzen ist im Regelfall 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 nicht empfohlen.

Hinweis

Die empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sind immer ganz, unzerkaut und unzerteilt mit ausreichend Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Tramadol nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma sollten auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig eingenommen werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

4.3 Gegenanzeigen

Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma dürfen nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika, Opioiden und Psychopharmaka
- von Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- zur Drogensubstitution.

Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 25 kg Körpergewicht bestimmt (siehe auch Dosierungsanleitung).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma dürfen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen eingenommen werden bei

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Schock
- Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck bei Kopfverletzungen oder Erkrankungen des Gehirns
- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll das Arzneimittel 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 Tageshöchstosis 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.

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.

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

Opioid-Analgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glukokortikoid-Ersatztherapie erfordert. Symptome einer akuten oder chronischen Nebenniereninsuffizienz können z. B. starke Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, niedriger Blutdruck, extreme Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sein.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma 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 50 Kapseln - 1A-Pharma 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).

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

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen. Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folge Rezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma eignen sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

Doping-Hinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma dürfen nicht mit MAO-Hemmstoffen kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Vorbehandlung mit **MAO-Hemmstoffen** innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen gesehen worden, die das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma und **Arzneimitteln, die ebenfalls auf das zentrale Nervensystem wirken**, einschließlich **Alkohol**, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

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).

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.

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.

Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potenzial 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 therapeutische Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), 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 **Cumarin-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 ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird zum Teil durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und die verstärkte Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Studien steigerte die prä- und postoperative Gabe des antiemetischen **5-HT₃-Antagonisten Ondansetron** den Bedarf an Tramadol bei Patienten mit postoperativen Schmerzen. Auch wenn hierzu keine Untersuchungen durchgeführt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass andere 5-HT₃-Antagonisten in gleicher Weise mit Tramadol interagieren.

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 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 die 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 50 Kapseln - 1A-Pharma können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Benommenheit, Schwindel und verschwommenes Sehen das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

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	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

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

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Palpitationen, Tachykardie)

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

Selten: Bradykardie

Untersuchungen

Selten: erhöhter Blutdruck

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps)

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

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz

Selten: Parästhesien, Tremor, Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope, Sprachstörungen

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).

Nicht bekannt: Serotoninsyndrom

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitveränderungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

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

Nach Anwendung von Tramadol 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)

Augenerkrankungen

Selten: Miosis, verschwommene Sicht, Mydriasis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemdepression, Dyspnoe

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.

Nicht bekannt: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit

Gelegentlich: Brechreiz, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Magendruck, Völlegefühl), Diarrhö

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrose

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: motorische Schwäche

Leber- und Gallenerkrankungen

In wenigen Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol über Leberenzymwerterhöhungen berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhalt)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Tramadol 50 Kapseln - 1A-Pharma kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 2 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 50 Kapseln - 1A-Pharma nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode, andere Opiode
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 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 2.000 pädiatrischen Patienten im Alter von Neugeborenen bis zum Alter von 17 Jahren untersucht. Die Indikationen für die Schmerzbehandlungen, welche in diesen Studien untersucht wurden, waren Schmerzen nach Operationen (vor allem abdominal), nach chirurgischen Zahnextraktionen, infolge von Frakturen, Verbrennungen und Traumata, sowie anderer schmerzhafter Zustände, die eine analgetische Behandlung für voraussichtlich 7 Tage erforderlich machten.

In Einzeldosen von bis zu 2 mg/kg oder Mehrfachdosen von bis zu 8 mg/kg pro Tag (bis maximal 400 mg pro Tag) war die Wirksamkeit von Tramadol gegenüber Placebo überlegen und größer oder gleich zu Paracetamol, Nalbuphin, Pethidin oder niedrig dosiertem Morphin. Die durchgeführten Studien bestätigten die Wirksamkeit von Tramadol. Das

Sicherheitsprofil von Tramadol war bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Jahr ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Tramadol 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-Stoffwechsel zu erklären sein. Der First-Pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe maximal 30 %.

Nach oraler Applikation (100 mg) 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 orale Form beträgt diese nach 2 Stunden $C_{\max} = 280 \pm 49$ ng/ml. Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ 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 applizierten Dosis).

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

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 $t_{1/2,B}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 Stunden (Bereich 5,4-9,6 Stunden) 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- oder Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminationshalbwertszeiten von $13,3 \pm 4,9$ Stunden (Tramadol) bzw. $18,5 \pm 9,4$ Stunden (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 Stunden bzw. 36 Stunden bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) betrugen die Werte $11 \pm 3,2$ Stunden bzw. $16,9 \pm 3$ Stunden, im Extremfall 19,5 Stunden bzw. 43,2 Stunden.

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 100-300 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 interindividuellen 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 gesehen. *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf einen mutagenen Effekt. Tramadol ist nach vorliegendem Erkenntnismaterial als nicht mutagene Substanz einzustufen.

Studien zum tumor erzeugenden Potenzial von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt 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

- Gelatine
- Titandioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O
- Indigocarmin (enthält Natrium)
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10, 30 und 50 Hartkapseln

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

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

32751.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2003

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig