

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramal® Tropfen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tramal Tropfen in Tropfbehältnis: In 20 Tropfen ( $\cong 0,5$  ml) wässriger Lösung sind 50 mg Tramadolhydrochlorid enthalten, d.h. 1 Tropfen enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,5 ml Lösung enthalten 100 mg Saccharose und 0,5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (siehe Abschnitt 4.4).

Tramal Tropfen in Flasche mit Dosierpumpe: In 4 Hüben der Dosierpumpe ( $\cong 0,5$  ml) wässriger Lösung sind 50 mg Tramadolhydrochlorid enthalten, d.h. 1 Hub enthält ca. 12,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,5 ml Lösung enthalten 100 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4) und 0,5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, leicht viskose, farblose bis schwach gelbe Lösung

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.

Tramal Tropfen werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 1 Jahr.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Tramal Tropfen in Tropfbehältnis:

##### **Dosierung**

Die Dosis ist auf die Intensität der Schmerzen und des Empfindlichkeit einzelnen Patienten abzustimmen.

Generell ist die niedrigste effektive Dosis zur Erreichung der Schmerzfreiheit zu wählen.

Tagesdosen von 400 mg Tramadolhydrochlorid sollen nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

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.

Soweit nicht anders verschrieben, ist die übliche Dosis von Tramal Tropfen:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Die übliche Dosis beträgt 50 – 100 mg Tramadolhydrochlorid alle 4 bis 6 Stunden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei mäßig starken Schmerzen soll 50 mg Tramal verabreicht werden. Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so können weitere 50 mg verabreicht werden. Bei schweren Schmerzzuständen kann 100 mg Tramal als Initialdosis gegeben werden.

Pädiatrische Population über 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 oder 400 mg Tramadolhydrochlorid, je nachdem welche Dosis geringer ist, sollen nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Anleitung zur körperlgeichtsbezogenen Dosierung bei Kindern über 1 Jahr:

ungefähres Alter	Körpergewicht	Anzahl der Tropfen für eine Einzeldosis (1-2 mg/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

Ältere Patienten

Bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist normalerweise keine Dosisanpassung notwendig. Bei älteren Patienten über 75 Jahre kann die Eliminationszeit verlängert sein. Daher ist das Dosierungsintervall, 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.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

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

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

### **Dauer der Anwendung**

Tramal soll auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine längerdauernde Schmerzbehandlung mit Tramal erforderlich erscheint, hat in kurzen Abständen eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung zu erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

### **Tramal Tropfen in Flasche mit Dosierpumpe:**

#### **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. Tagesdosen von 400 mg Tramadolhydrochlorid sollen nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände vor.

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.

Soweit nicht anders verschrieben, ist die übliche Dosis von Tramal Tropfen:

#### **Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:**

Die übliche Dosis beträgt 50 – 100 mg Tramadolhydrochlorid alle 4 bis 6 Stunden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei mäßig starken Schmerzen soll 50 mg Tramal verabreicht werden. Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so können weitere 50 mg verabreicht werden. Bei schweren Schmerzzuständen kann 100 mg Tramal als Initialdosis gegeben werden.

#### **Pädiatrische Population über 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 oder 400 mg Tramadolhydrochlorid (je nachdem welche Dosis geringer ist) sollen nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für die Anwendung von Tramal Tropfen bei Kindern wird empfohlen, die Lösung mittels Tropfbehältnis und nicht mit Hilfe einer Flasche mit Dosierpumpe zu verabreichen, um eine exakte Körpergewicht bezogene Dosierung zu ermöglichen.

#### **Ältere Patienten**

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

#### **Patienten mit 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 Dosierungsintervalls gemäß den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig abgewogen werden.

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

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

Tramal Tropfen werden in Form eines Tropfbehältnisses bzw. als Flasche mit Dosierpumpe zur Verfügung gestellt. Bitte beachten Sie, dass 1 Hub der Dosierpumpe nicht 1 Tropfen aus dem Tropfbehältnis entspricht. Nähere Angaben entnehmen Sie bitte untenstehender Tabelle:

<b>volle Hübe der Dosierpumpe</b>	<b>Tramadol-hydrochlorid</b>	<b>entsprechende Tropfenanzahl</b>
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**

Tramal soll auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine längerdauernde Schmerzbehandlung mit Tramal erforderlich erscheint, hat in kurzen Abständen eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung zu erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Tramal darf nicht angewendet werden

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Tramal darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Opioid abhängigen Patienten, Patienten mit einer Kopfverletzung, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.

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

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Atemdepression oder wenn ZNS – hemmende Arzneimittel zur Begleitmedikation gehören (siehe Abschnitt 4.5), oder die empfohlene Dosis wesentlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), da die Möglichkeit einer Atemdepression in solchen Situationen nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei Patienten, die mit Tramadol in der empfohlenen Dosierung behandelt werden, ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen mit Tramadol bestehen, die über die empfohlene Tagesdosis (400 mg) 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, dürfen 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 psychische und physische Abhängigkeit entwickeln und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol nur kurzfristig 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.

Tramadol Tropfen enthalten Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose-Intoleranz, einer Glucose- Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Tramadol Tropfen enthalten Macrogolglycerolhydroxystearat. Dies kann Magenverstimmungen und Durchfall hervorrufen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Bei Patienten, die innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmern behandelt wurden, wurden lebensbedrohende Wechselwirkungen gesehen, die das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern können während der Behandlung mit Tramadol nicht ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Substanzen, die ebenfalls dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Untersuchungen 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.

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 serotoninergerg Arzneimitteln, wie z.B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Norepinephrin-

Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmern (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  $> 38^{\circ}\text{C}$  und induzierbarer oder okulärer Klonus

Das Absetzen der serotoninenen 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 erhöhte INR-Werte in Zusammenhang mit starken Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

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

Für die opioide Aktivität benötigt Tramadolhydrochlorid eine Aktivierung über den CYP2D6 Metabolismus. Arzneimittel, welche CYP2D6 hemmen, können die Wirksamkeit von Tramadolhydrochlorid verringern.

In einer begrenzten Anzahl Studien steigerte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron den Tramadol-Bedarf bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf Organentwicklung, Knochenwachstum und Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Tramadol überwindet die Plazenta. Über die Unbedenklichkeit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Beweise vor, deshalb soll Tramadol nicht an schwangere Frauen verabreicht werden.

Tramadol beeinflusst - vor oder während der Geburt gegeben –die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Beim Neugeborenen kann es zu in der Regel klinisch nicht relevanten Veränderungen der Atemfrequenz führen. Anhaltender Gebrauch 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

Anwendungsbeobachtungen weisen nicht auf Wirkungen von Tramadol auf die Fertilität hin. Tierstudien zeigen keine Wirkung von Tramadol auf die Fertilität.

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

Tramal kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Auswirkungen wie Schläfrigkeit und Schwindel hervorrufen, und kann 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 anderen psychotrop wirkenden Substanzen, im Speziellen Alkohol.

Daher soll in dieser Zeit kein Fahrzeug gelenkt und keine Maschine bedient werden.

#### **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 (zum Beispiel Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, antineurotisches Ödem) und Anaphylaxie
---------	--

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten:	Appetitveränderungen
---------	----------------------

Nicht bekannt.	Hypoglykämie
----------------	--------------

##### Psychiatrische Erkrankungen:

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

Nach Anwendung von Tramal können psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) 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 Arzneimittelabhängigkeit kommen. Symptome einer Arzneimittellentzugsreaktion, ähnlich wie bei Opiatentzug, können auftreten. Solche Symptome sind: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome.

Andere Symptomen, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadol beobachtet wurden,: Panikattacken, schwere Angstzustände, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome (zum Beispiel Verwirrheitszustand, Wahnvorstellungen, Entpersönlichung, Derealisation, Paranoia).

##### Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig:	Schwindel
--------------	-----------



Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit  
Selten: Sprachstörungen, Parästhesien, Tremor, epileptiforme Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope

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, Mydriasis, Verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten mit körperlicher Belastung auftreten.

Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Atemdepression, Dyspnoe

Wenn die empfohlenen Dosierungen erheblich erhöht sind und andere zentral wirkende Beruhigungsmittel gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5), kann eine Atemdepression auftreten.

Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet, jedoch konnte ein Kausalzusammenhang nicht hergestellt werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Obstipation, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich: Brechreiz, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Magendruck, Blähungen), Diarrhöe

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: Hyperhidrosis

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Selten: motorische Schwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Selten: Miktionsstörungen (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 (Adresse siehe unten\*) anzuzeigen.

\* Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

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. Dazu zählen, besonderes Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum komatösen Zustand, Krämpfe und Atemdepression bis zur Atemlähmung.

### *Therapie*

Es gelten die allgemeinen Notfallmaßnahmen. Halten Sie die Atemwege frei (Aspiration!) sowie, Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik aufrecht. Das Antidot bei Atemdepression ist Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. In diesen Fällen sollte Diazepam i.v. angewendet werden.

Im Falle einer Intoxikation mit oralen Formulierungen, ist eine gastrointestinale Dekontaminierung mit Aktivkohle oder eine Magenspülung nur innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme von Tramadol Überdosierung empfehlenswert. Im Falle einer Intoxikation mit außergewöhnlich großen Mengen von Retardformulierungen kann eine gastrointestinale Dekontaminierung zu einem späteren Zeitpunkt hilfreich sein.

Tramadol kann durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur in geringem Maße aus dem Blutserum entfernt werden. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramal Tropfen nicht geeignet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, andere Opioide, ATC-Code: N02 AX 02

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner Agonist an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren mit größerer Affinität an  $\mu$ -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 Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 (ein Zehntel) bis 1/6 (ein Sechstel) derjenigen von Morphin angegeben.

#### Kinder und Jugendliche:

Die Auswirkungen von enteraler und parenteraler Verabreichung von Tramadol wurden in klinischen Studien mit mehr als 2000 pädiatrischen Patienten im Alter von Neugeborenen bis zum Alter von 17 Jahren untersucht. Die Indikationen für die Schmerzbehandlungen, welche in diesen Studien untersucht wurden, waren Schmerzen nach Operationen (vor allem abdominal), nach chirurgischen Zahnextraktionen, infolge von Frakturen, Verbrennungen und Traumata, sowie anderer schmerzhafter Zustände, die eine analgetische Behandlung für 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 niedrigdosiertem Morphin. Die durchgeführten Studien bestätigten die Wirksamkeit von Tramadol. Das Sicherheitsprofil von Tramadol war bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Jahr ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

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

Nach oraler Applikation von 100 mg Tramadol in flüssiger Form beträgt rechnerisch nach 1,2 Stunden die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max} = 309 \pm 90$  ng/ml.

### **Verteilung**

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

Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke. 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 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 inter-individuelle 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 beiden Arten, der Isoenzyme CYP3A4 und/oder CYP2D6, die an der Biotransformation von Tramadol beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seinem aktiven Metaboliten beeinflussen.

### **Elimination**

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung beträgt 90 % der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2,\beta}$  beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 h. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert sein.

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden die Eliminations-Halbwertszeiten von  $13,3 \pm 4,9$  Stunden (Tramadol) und  $18,5 \pm 9,4$  Stunden (O-Desmethyltramadol), in einem Extremfall mit 22,3 Stunden beziehungsweise 36 Stunden ermittelt. Bei Patienten mit Nierensuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 5$  ml / min) konnten die Werte mit  $11 \pm 3,2$  Stunden und  $16,9 \pm 3$  Stunden, in einen Extremfall mit 19,5 Stunden beziehungsweise 43,2 Stunden bestimmt werden.

### **Dosis-Wirkungslinearität**

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadolhydrochlorid ein lineares pharmakokinetisches Profil. 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**

Tramadol 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  $13,3 \pm 4,9$  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) betrugen die Werte  $11 \pm 3,2$  h bzw.  $16,9 \pm 3$  h, im Extremfall 19,5 h bzw. 43,2 h.

### **Kinder und Jugendliche:**

Die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol nach oraler Einzeldosis und Mehrfachdosis – Verabreichung an Patienten im Alter von 1 Jahr bis zu 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 von 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 von 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 Anhalt für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über der therapeutischen Dosis lagen, traten zentralnervös bedingte Erscheinungen auf: Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe, verminderte Gewichtszunahme. Ratten und Hunde tolerierten Dosen von 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg Körpergewicht oral sowie Hunde 20 mg/kg Körpergewicht rektal ohne jegliche Reaktionen.

Tramadoldosierungen ab 50 mg/kg und 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 männliche und die weibliche Fertilität wurden nicht beeinträchtigt. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg maternal-toxische Effekte sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

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

Studien zum tumorerzeugenden Potential von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorzinzenzen. 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**

Saccharose  
Kaliumsorbat  
Glycerol  
Propylenglykol  
Natriumcyclamat  
Saccharin-Natrium  
Macrogolglycerolhydroxystearat  
Minzöl (Menthol teilweise entzogen)  
Anisaroma  
gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

Nach dem ersten Anbruch darf die Lösung nicht länger als 12 Monate verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Gelb-Glasflaschen (Typ III)  
Polyethylen Tropfeinsatz  
Polypropylen Dosierpumpe

Packungen mit 10 ml, 30 ml und 96 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Hinweise zur Handhabung:

#### Tramal Tropfen in Tropfbehältnis:

Die Flasche von Tramal Tropfen hat einen Tropfeinsatz und besitzt einen kindersicheren Schraubverschluss. Zum Öffnen muss der Verschluss unter kräftigem Druck nach unten aufgeschraubt werden. Nach Gebrauch Kappe fest verschrauben. Zur Entnahme die Flasche senkrecht halten und den Flaschenboden mit dem Finger vorsichtig antippen, bis der erste Tropfen austritt.

#### Tramal Tropfen in Flasche mit Dosierpumpe:

Vor dem ersten Gebrauch von Tramal Tropfen in einer Flasche mit Dosierpumpe Pumpe mehrfach bis zum Austritt der Lösung betätigen (aus technischen Gründen notwendig, um Pumpmechanismus zu füllen). Halten Sie ein Behältnis (Löffel, Becher, o.ä.) unter die Öffnung Dosierspenders und drücken Sie die Pumpe entsprechend der Dosierungsanweisung.

(1 Hub der Dosierpumpe = 0,125 ml = 12,5 mg Tramadolhydrochlorid).

### Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung:

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Grünenthal GmbH  
Campus 21, Liebermannstraße A01/501  
A 2345 Brunn am Gebirge

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr. 17.689

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Jänner 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

März 2018

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe auf Rezept, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten (S1)