

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Tramadol AL 100 mg Retardtabletten
 Tramadol AL 150 mg Retardtabletten
 Tramadol AL 200 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Tramadol AL 100 mg Retardtabletten
 1 Retardtablette enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Tramadol AL 150 mg Retardtabletten
 1 Retardtablette enthält 150 mg Tramadolhydrochlorid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Retardtablette enthält 0,264 mg Tartrazin (E 102).

Tramadol AL 200 mg Retardtabletten
 1 Retardtablette enthält 200 mg Tramadolhydrochlorid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Retardtablette enthält 1,407 mg Tartrazin (E 102).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt. 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Tramadol AL 100 mg Retardtabletten
 Weiße, runde, bikonvexe Retardtablette.

Tramadol AL 150 mg Retardtabletten
 Hellgelbe, oblongförmige Retardtablette mit beidseitiger Bruchrinne.
 Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Tramadol AL 200 mg Retardtabletten
 Gelbe, oblongförmige Retardtablette mit beidseitiger Bruchrinne.
 Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung mäßig starker bis starker 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 Schmerztstillung ausreichende Dosis gewählt werden.

Die geeignete individuelle Dosis für den Patienten ist diejenige, die dessen Schmerzen über einen Zeitraum von 12 Stunden ohne oder zumindest mit vom Patienten zu tolerierenden Nebenwirkungen kontrolliert.

Patienten, die von schnell freisetzenden Tramadol-Darreichungsformen umgestellt werden, sollten die Dosis Tramadol AL Retardtabletten erhalten, die der bisherigen Tagesdosis am nächsten kommt. Eine notwendige Dosissteigerung sollte langsam erfolgen, um vorübergehende unerwünschte Wirkungen zu vermeiden.

Tramadol sollte nicht länger eingenommen werden als es für die Schmerzkontrolle notwendig ist. Falls Art und Schwere der Grunderkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung notwendig erscheinen lassen, sollte die medizinische Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung mit Tramadol in regelmäßigen Abständen sorgfältig überprüft werden (d.h. durch Unterbrechung der Behandlung).

Bei Anwendung von Tramadol kann sich eine Abhängigkeit entwickeln. Der Nutzen einer Fortsetzung der Anwendung sollte daher regelmäßig geprüft werden, um sicherzustellen, dass dieser das Risiko des Auftretens einer Abhängigkeit überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tramadol Retardtabletten bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht belegt, daher wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die übliche Anfangsdosis beträgt 100 mg Tramadolhydrochlorid 2-mal täglich. Die Einnahme erfolgt üblicherweise morgens und abends.

Bei unzureichender Schmerzlinderung kann die Dosis auf 150 oder 200 mg Tramadolhydrochlorid 2-mal täglich erhöht werden, bis Schmerzlinderung erreicht wird. Das Dosierungsintervall darf 8 Stunden nicht unterschreiten.

Tagesgesamtdosen von insgesamt 400 mg Tramadolhydrochlorid sollten, spezielle klinische Umstände ausgenommen, nicht überschritten werden. Bei starken Schmerzen nach Operationen oder in der Schmerzbehandlung bei Tumorerkrankungen können wesentlich höhere Tagesdosen erforderlich sein.

Ältere Patienten

Im Regelfall ist eine Dosisanpassung bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei älteren Patienten über 75 Jahren kann es zu einer verlängerten Elimination kommen. Daher muss, falls 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.

Tramadol wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten oder Tablettenhälften (*nur für Tramadol AL 150 mg/- 200 mg Retardtabletten*) werden im Abstand von 12 Stunden im Ganzen unzerteilt und unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Tramadol AL Retardtabletten können unabhän-

gig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Tramadol AL ist kontraindiziert

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Tartrazin (nur 150 mg und 200 mg) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei akuten Vergiftungen durch Alkohol, Hypnotika, Analgetika, Opioide oder Psychopharmaka,
- bei Patienten, die derzeit MAO-Hemmer erhalten oder diese innerhalb der letzten 14 Tage eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.5),
- bei Epilepsiepatienten, deren Krankheit durch eine Behandlung nicht angemessen kontrolliert werden kann,
- zur Drogensubstitution.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Abhängigkeit

Tramadol hat ein geringes Abhängigkeitspotential. Bei Langzeitbehandlung kann sich Toleranz sowie psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei therapeutischen Dosen kann es zu Entzugssymptomen, Abhängigkeit oder Missbrauch kommen. Daher sollte sowohl die Intensität der Schmerzen als auch die Notwendigkeit einer Tramadol-Behandlung regelmäßig geprüft werden.

Bei Patienten, die zu Arzneimittelmissbrauch oder -abhängigkeit neigen, sollte die Behandlung kurzfristig und unter strenger medizinischer Kontrolle erfolgen.

Tramadol muss bei Patienten mit Opioid-Abhängigkeit mit Vorsicht angewendet werden.

Tramadol eignet sich nicht zur Substitution bei Opioid-abhängigen Patienten. Obwohl Tramadol ein Opioid-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Tramadol muss bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer Kopfverletzung im Zusammenhang stehen, erhöhtem intrakraniellen Druck sowie Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese mit Vorsicht angewendet werden.

Es ist unter therapeutischer Dosierung über Krampfanfälle berichtet worden, wobei das Risiko bei Dosierungen, die über der üblichen Tageshöchstdosis (400 mg) liegen, möglicherweise erhöht ist. Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden. Das Risiko von Krampfanfällen kann bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung
 Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz (siehe auch Abschnitt 4.2).

Tramadol AL Retardtabletten

ALIUD PHARMA®

Atemdepression

Patienten mit Störungen von Atemzentrum und -funktion sollten vorsichtig behandelt werden.

Vorsicht ist auch bei gleichzeitiger Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln geboten, da in diesen Fällen die Möglichkeit einer Atemdepression nicht ausgeschlossen werden kann. Bei therapeutischen Dosierungen wurde eine Atemdepression selten berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Überempfindlichkeit

Tramadol muss vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit Schock und bei auf Opioid empfindlich reagierenden Personen.

Tramadol AL 150 mg/- 200 mg Retardtabletten enthalten den Farbstoff Tartrazin (E 102), der bei Personen, die gegen diesen Stoff besonders empfindlich sind, allergieartige Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Siehe Tabelle

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tramadol passiert die Plazenta. Die Sicherheit einer Anwendung von Tramadol während der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht ausreichend belegt. Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Wirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und neonatale Mortalität. Teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Tramadol sollte daher nicht von Schwangeren angewendet werden. Vor oder während der Geburt gegeben, beeinflusst Tramadol nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Bei Neugeborenen kann es, in der Regel klinisch nicht relevante, Veränderungen der Atemfrequenz induzieren. Eine chronische Anwendung während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu Entzugerscheinungen führen.

Stillzeit

Während des Stillens werden etwa 0,1% der von der Mutter eingenommenen Dosis in die Muttermilch sezerniert. Tramadol wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

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

Tramadol AL kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch 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 im Zusammenwirken mit Alkohol, bei Behandlungsbeginn, bei Präparatewechsel und bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen ZNS-

| Gleichzeitige Anwendung von Tramadol mit | Mögliche Konsequenzen |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmer (SNRIs), trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika und andere, die Krampfschwelle herabsetzende Arzneimittel (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol) | Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potenzial erhöhen |
| Serotoninerge Arzneimittel, wie selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmer (SNRIs), MAO-Hemmstoffe (siehe Abschnitt 4.3), trizyklische Antidepressiva und Mirtazapin | Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol kann ein Serotoninsyndrom verursachen. Ein Serotoninsyndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann: <ul style="list-style-type: none"> • Spontaner Klonus • Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis • Tremor und Hyperreflexie • Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur >38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus. Absetzen der serotoninerger Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome. |
| Andere zentral dämpfende Arzneimittel | Die ZNS-dämpfenden Wirkungen können verstärkt sein und eine potenziell lebensbedrohliche Atemdepression auslösen (die Kombination wird nicht empfohlen). |
| Cumarin-Derivate (z.B. Warfarin) | Verlängerte Thromboplastinzeit (INR) mit schweren Blutungen und Ekchymosen. |
| Carbamazepin (Enzyminduktor) | Die analgetische Wirkung kann reduziert und die Wirkdauer kann verkürzt sein. |
| Ketoconazol, Erythromycin (CYP3A4-Hemmer) | Der Tramadol-Metabolismus (N-Desmethylierung) kann gehemmt werden, wahrscheinlich auch die Metabolisierung des aktiven O-desmethylierten Metaboliten. |
| Opioid-Agonisten/-Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) | Die analgetische Wirkung kann reduziert sein. |
| Naltrexon | Die analgetische Wirkung kann reduziert sein. |
| Ondansetron | In einer begrenzten Anzahl von Studien erforderte die prä- oder postoperative Anwendung des antiemetisch wirkenden 5-HT ₃ -Antagonisten Ondansetron einen verstärkten Einsatz von Tramadol bei Patienten mit postoperativen Schmerzen. |
| Alkohol | Das Risiko einer ZNS-Dämpfung mit möglicher respiratorischer Insuffizienz ist erhöht. Aufgrund nicht vorhersehbarer Wechselwirkungen sollte Alkohol daher nicht zusammen mit zentral dämpfenden Arzneimitteln – vor allem retardierten Darreichungsformen – angewendet werden. |

dämpfenden Arzneimitteln oder Antihistaminika.

Falls Patienten davon betroffen sind, sollten sie angewiesen werden, nicht am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Benommenheit, die jeweils bei über 10% der Patienten auftraten.

Wenn die empfohlene Dosierung erheblich überschritten wird und andere zentral dämpfende Substanzen gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5), kann Atemdepression auftreten.

Epilepsie-ähnliche Krämpfe traten hauptsächlich nach Gabe hoher Tramadol-Dosen

auf oder nach gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken oder ihrerseits zerebrale Krämpfe auslösen können (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika; siehe Abschnitt 4.5).

Nach Anwendung von Tramadol AL können Nebenwirkungen, die die Psyche betreffen, auftreten, die sich individuell nach Intensität und Art unterscheiden können (abhängig von Persönlichkeit des Patienten und Dauer der Behandlung). Dazu gehören Stimmungsveränderungen, Veränderungen der Aktivität und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit.

Die längerfristige Behandlung mit Tramadol kann zur Abhängigkeit führen (siehe Abschnitt 4.4). Folgende Symptome einer Entzugreaktion, ähnlich wie bei einem

Opiatentzug, können auftreten: Panikanfälle, Angstgefühl, Agitiertheit, Nervosität, Schlafstörungen, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus, Tremor, Hyperkinese, andere ZNS-Symptome und gastrointestinale Symptome.

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, Keuchen, angioneurotisches Ödem einschließlich potenziell bedrohlichem Anschwellen von Mundhöhle/Pharynx/Larynx) und Anaphylaxie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Stimmungsveränderungen (meist gehobene Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Depression, Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, fallweise Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen), Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen und Alpträume. Symptome einer Entzugsreaktion.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Benommenheit.
Häufig: Kopfschmerzen.
Selten: Atemdepression, Epilepsie-ähnliche Krämpfe (siehe Abschnitt 4.5), Parästhesien, Tremor, Appetitänderungen, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Koordinationsstörungen.
Sehr selten: Schwindel.

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Störungen der Kreislaufregulation (Palpitation, Tachykardie, orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps). Diese Nebenwirkungen können insbesondere nach intravenöser Gabe und bei Patienten unter körperlicher Belastung auftreten.
Selten: Bradykardie, Blutdruckerhöhung.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Flush.
Nicht bekannt: Synkope.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe.
Nicht bekannt: Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde ebenfalls berichtet, ein kausaler Zusammenhang konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.
Häufig: Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit.
Gelegentlich: Brechreiz, Magen-Darm-Reizung (Magendruck, Blähungen).
Nicht bekannt: Diarrhö.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung der Leberenzyme.
Nicht bekannt: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen.
Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Pruritus, Ausschlag, Urtikaria).
Sehr selten: Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Schwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Harnverhalten).
Nicht bekannt: Hyponatriämie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.

Zusätzlich für Tramadol AL 150 mg/ - 200 mg Retardtabletten:

Tartrazin kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

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
Die Symptome einer Überdosierung ähneln denen anderer Opiode und schließen Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Hypotonie, Sedierung und Koma mit tödlichem Ausgang, Krämpfe und Atemdepression bis hin zu tödlich verlaufender respiratorischer Insuffizienz ein.

Maßnahmen bei Überdosierung
Es sollten symptombezogene intensivmedizinische Maßnahmen ergriffen werden wie Beatmen und Freihalten der Atemwege sowie Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauf-Funktion. Der Opioid-Antagonist Naloxon sollte zur Behebung der Atemdepression eingesetzt werden. Tierstudien zeigten jedoch, dass die Gabe von Naloxon nicht krampflösend wirkt. Die Gabe von Naloxon erhöht möglicherweise das Krampfisiko. Bei Patienten mit Krämpfen sollte die Anwendung von Benzodiazepinen (intravenös) erwogen werden.

Tramadol wird durch Hämodialyse oder -filtration nur geringfügig aus dem Serum eliminiert. Daher ist die alleinige Behandlung einer akuten Tramadol-Intoxikation durch

Hämodialyse oder -filtration nicht zur Entgiftung geeignet.

Eine Magenspülung ist sinnvoll, um Reste nicht resorbierter Substanz zu entfernen, insbesondere wenn eine retardierte Darreichungsform eingenommen wurde.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Opiode.
ATC-Code: N02AX02.

Wirkmechanismus

Tramadol ist ein zentral wirksames 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 und die Potenzierung der Serotoninfreisetzung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tramadol hat antitussive Wirkungen. Anders als Morphin verursacht Tramadol keine Atemdepression über einen weiten Dosisbereich. Die Auswirkungen von Tramadol auf das Herz-Kreislauf-System sind vergleichsweise gering. Die Wirksamkeit von Tramadol beträgt $1/10$ – $1/6$ derer von Morphin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tramadol wird nach oraler Gabe zu etwa 90% resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 70% aufgrund einer niedrigen First-pass-Aktivität und ist unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Der First-pass-Effekt nach oraler Gabe beträgt höchstens 30%.

Verteilung

Nach Nüchterngabe von Tramadol AL 200 mg Retardtabletten wurden eine mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 280 ng/ml und eine mittlere t_{max} von 5,3 Stunden erreicht. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme blieben die Bioverfügbarkeit und die Retard-Eigenschaften von Tramadol AL 200 mg Retardtabletten erhalten. Tramadol besitzt eine hohe Gewebeatfinität ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Die Proteinbindung beträgt maximal 20%.

Tramadol passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Tramadol und sein O-Desmethylnmetabolit werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (0,1% bzw. 0,02% der verabreichten Dosis).

Biotransformation

Beim Menschen wird Tramadol hauptsächlich durch N- und O-Desmethylierung sowie Konjugation der O-Desmethylierungsprodukte mit Glukuronsäure metabolisiert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Bei den anderen Metaboliten bestehen beträchtliche interindividuelle quantitative Unterschiede. Bis jetzt wurden 11 Metabolite im Urin gefunden. Tierexperimente haben gezeigt, dass O-Desmethyltramadol um den Faktor 2–4 potenter ist als die Muttersubstanz.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von Tramadol beträgt unabhängig vom Verabreichungsweg 6 Stunden, bei Patienten über 75 Jahren kann sie aber um den Faktor 1,4 verlängert sein. Die Halbwertszeit von O-Desmethyltramadol entspricht ungefähr der von Tramadol (7,9 h).

Die Hemmung eines oder der beiden Isoenzym-Typen CYP3A4 (z.B. Ketoconazol, Erythromycin, Ritonavir) und CYP2D6 (z.B. Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin), die an der Biotransformation von Tramadol beteiligt sind, können die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Dasselbe gilt für Enzyminduktoren (z.B. Rifampicin, Phenytoin). Bis jetzt wurde nicht über klinisch relevante Interaktionen berichtet.

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast komplett über die Nieren ausgeschieden. Die kumulative Ausscheidung im Urin beträgt 90% der Gesamtradioaktivität der verabreichten Dosis. Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose liegt die Eliminationshalbwertszeit bei $13,3 \pm 4,9$ h (Tramadol) und $18,5 \pm 9,4$ h (O-Desmethyltramadol), in einem extremen Fall bei 22,3 h bzw. 36 h. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) waren die Werte $11 \pm 3,2$ h und $16,9 \pm 3$ h, in einem extremen Fall 19,5 h bzw. 43,2 h.

Linearität/Nicht-Linearität

Tramadol zeigt ein lineares pharmakokinetisches Profil innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Beziehung zwischen den Serumkonzentrationen und dem schmerzstillenden Effekt ist dosisabhängig, variiert allerdings beträchtlich in einzelnen Fällen. Eine Serumkonzentration von 100–300 ng/ml ist gewöhnlich effektiv.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus präklinischen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder zum karzinogenen Potential ergaben keine besonderen Risiken für die Anwendung beim Menschen.

Studien mit Tramadol an Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogenen Effekte, jedoch trat bei hohen Dosen Fetotoxizität aufgrund der maternalen Toxizität auf.

Bei Ratten verursachten Tramadol-Dosen ab 50 mg/kg pro Tag toxische Effekte bei den Muttertieren und führten zu einer Erhöhung der neonatalen Mortalität. Bei den Nachkommen traten Entwicklungsverzögerungen in Form von Störungen der Ossifikation und verzögerter Öffnung von Vagina und Augen auf. Die männliche Fertilität war nicht beeinflusst. Nach hohen Dosen (ab 50 mg/kg pro Tag) zeigte sich bei weiblichen Ratten eine verringerte Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg pro Tag toxische Effekte bei den Muttertieren und Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tramadol AL 100 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose 15000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Povidon K25, Hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug:

Hypromellose 5, Macrogol 6000, Polyacrylat-Dispersion 30%, Talkum, Titandioxid (E 171).

Tramadol AL 150 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose 15000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Povidon K25, Hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug:

Hypromellose 5, Macrogol 6000, Polyacrylat-Dispersion 30%, Talkum, Tartrazin (E 102), Titandioxid (E 171).

Tramadol AL 200 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose 15000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Povidon K25, Hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug:

Hypromellose 5, Macrogol 6000, Polyacrylat-Dispersion 30%, Talkum, Tartrazin (E 102).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Bliesterpackung

Tramadol AL 100 mg Retardtabletten

OP mit 10 Retardtabletten
OP mit 20 Retardtabletten
OP mit 50 Retardtabletten
OP mit 100 Retardtabletten

Tramadol AL 150 mg Retardtabletten

OP mit 20 Retardtabletten
OP mit 50 Retardtabletten
OP mit 100 Retardtabletten

Tramadol AL 200 mg Retardtabletten

OP mit 20 Retardtabletten
OP mit 50 Retardtabletten
OP mit 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

53804.00.00
53804.01.00
53804.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. Juni 2002/02. Juli 2004

10. Stand der Information

Juni 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin