

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 (E102).

Tramadol AL 200 mg Retardtabletten
 1 Retardtablette enthält 200 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Retardtablette enthält 1,407 mg Tartrazin (E102).

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 Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tramadol AL 200 mg Retardtabletten
 Gelbe, oblongförmige Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen 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 Schmerzlinderung ausreichende Dosis gewählt werden. Tagesdosen von 400 mg Wirkstoff sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

Es wird empfohlen, die Dosis langsam zu steigern, um vorübergehende Nebenwirkungen zu minimieren. Die Dosis wird als angemessen betrachtet, wenn damit über das gesamte Dosisintervall eine ausreichende Schmerzkontrolle ohne oder zumindest nur mit tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht wird.

Soweit nicht anders verordnet, soll Tramadol AL wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die übliche Anfangsdosis beträgt 100 mg Tramadolhydrochlorid zweimal täglich morgens und abends. Bei unzureichender Schmerzlinderung kann die Dosis auf 150 mg oder 200 mg Tramadolhydrochlorid zweimal täglich erhöht werden.

Tramadol AL sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol AL erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Kinder und Jugendliche

Tramadol AL ist nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahren.

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. Bei Patienten mit schwerer Nieren- und/oder schwerer Leberinsuffizienz wird Tramadol AL nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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 unabhängig 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

Tramadol AL darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Abhängigkeit

von Opioiden, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion sowie bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll Tramadol AL nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion, oder wenn gleichzeitig ZNS-dämpfende Arzneimittel verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn die empfohlene Tageshöchstdosis 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.

Bei der Einnahme von Tramadolhydrochlorid in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Gabe von Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstdosis (400 mg) hinausgehen. Außerdem kann Tramadol bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

Tramadol hat ein geringes Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Missbrauch oder Abhängigkeit von Arzneimitteln neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol AL nur kurzzeitig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Bei Beendigung der Therapie mit Tramadol sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, um Entzugssymptome zu vermeiden, besonders nach Langzeit-Anwendung.

Tramadol eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

Warnhinweis zum Farbstoff:

Tramadol AL 150 mg/- 200 mg Retardtabletten enthalten den Farbstoff Tartrazin (E102), der bei Personen, die gegen diesen Stoff besonders empfindlich sind, allergieartige Reaktionen hervorrufen kann.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen:

Leber- und/oder Nierenfunktionseinschränkung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmstoffen behandelt wurden, sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen be-

obachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Herz-Kreislauf-Funktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol AL nicht auszuschließen.

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

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.

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 Therapie mit Tramadol und serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom verursachen. Ein Serotoninsyndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:

- Spontaner Klonus,
- induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis,
- Tremor und Hyperreflexie,
- muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ und induzierbarer oder okulärer Klonus.

Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome.

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 den des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Die Opioid-Aktivität von Tramadolhydrochlorid ist von einer Aktivierung über den CYP2D6-Metabolismus abhängig. Arzneimittel, die CYP2D6 hemmen, können die Wirkung von Tramadolhydrochlorid verringern.

In einer begrenzten Anzahl an Studien steigerte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT₃-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 Wirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und neonatale Mortalität. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet. Tramadol passiert die Plazentaschranke. Die Sicherheit einer Anwendung von Tramadol während der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht ausreichend belegt. 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 Entzugssymptomen führen.

Stillzeit

Während des Stillens werden etwa 0,1% der von der Mutter eingenommenen Dosis in die Muttermilch sezerniert. Tramadol AL wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Bei einmaliger Anwendung von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

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

Tramadol AL kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Auswirkungen wie Benommenheit und Schwindel hervorrufen und kann daher 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 Alkohol und anderen psychotrop wirkenden Substanzen. Daher sollen in diesem Zeitraum keine Fahrzeuge geführt oder Maschinen bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

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, angio-neurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

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: Agitiertheit, 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, De-realisation, Paranoia).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel.
Häufig: Sprachschmerzen, Somnolenz.
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, verschwommene Sicht, Mydriasis.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Störungen der Herz-Kreislauf-Regulation (Palpitation, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere nach intravenöser Gabe und bei Patienten unter körperlicher Belastung auftreten.
Selten: Bradykardie.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Herz-Kreislauf-Regulation (orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps).
Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Gabe und unter körperlicher Belastung auftreten.

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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Brechreiz, Magen-Darm-Reizung (z.B. Magendruck, Blähungen), Diarrhö.

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: Hyperhidrose.

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: motorische Schwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhalt).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit.

Untersuchungen

Selten: erhöhter Blutdruck.

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

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.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln. Halten Sie die Atemwege frei (Aspiration!) sowie Atmung und Kreislauf je nach Sym-

ptomatik 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 zwei 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 oder -filtration nur geringfügig aus dem Serum eliminiert. Daher ist die alleinige Behandlung einer akuten Intoxikation mit Tramadol AL durch Hämodialyse oder -filtration nicht zur Entgiftung geeignet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Opiode.

ATC-Code: N02AX02.

Wirkmechanismus

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 und die Potenzierung der Serotoninfreisetzung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tramadol hat eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin verursacht Tramadol keine Atemdepression über einen weiten Dosisbereich. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität weniger beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit $\frac{1}{10}$ (ein Zehntel) bis $\frac{1}{6}$ (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, Schmerzen infolge von Frakturen, Verbrennungen und anderen Traumata sowie andere schmerzhafte 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 im Vergleich 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 über 1 Jahr ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

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 (höchstens 30%) und ist unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Nach Nüchterngabe von Tramadol 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 200 mg Retardtabletten erhalten. Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d, \beta} = 203 \pm 40$ l). Die Proteinbindung beträgt maximal 20 %.

Tramadol passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Tramadol und sein O-Desmethylmetabolit 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 bis 4 potenter ist als die Muttersubstanz.

Die Hemmung eines oder der beiden Isoenzym-Typen CYP3A4 (z.B. Azol-Antimykotika, Erythromycin, Ritonavir) und/oder 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. 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).

Linearität/Nicht-Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil. Die Relation zwischen Serumkonzentrationen und analgetischer Wirkung ist do-

Tramadol AL Retardtabletten

ALIUD PHARMA®

sisabhängig, jedoch mit großen Abweichungen im Einzelfall. Eine Serumkonzentration von 100 bis 300ng/ml ist im Regelfall wirksam.

Leber- und Niereninsuffizienz

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.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tramadol überwindet sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazentaschranke. Es findet sich in der Muttermilch zusammen mit seinem O-Desmethylderivat in sehr geringen Mengen (0,1% bis 0,02% der verabreichten Dosis).

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.

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 und weibliche Fertilität war nicht beeinflusst. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg pro Tag toxische Effekte bei den Muttertieren und Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

In einigen *In-vitro*-Testsystemen gab es Hinweise auf mutagene Effekte. *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf einen mutagenen Effekt. Tramadol ist nach vorliegendem Erkenntnismaterial als nicht mutagene Substanz einzustufen.

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

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 (E171).

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 (E102), Titandioxid (E171).

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 (E102).

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-Blisterpackung

Tramadol AL 100 mg Retardtabletten

Originalpackung mit 10, 20, 50 und 100 Retardtabletten.

Tramadol AL 150 mg/200 mg Retardtabletten

Originalpackung mit 20, 50 und 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

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. August 2009

10. Stand der Information

April 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin