

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tramadol AL Tropfen
Tramadolhydrochlorid 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung zum Einnehmen (entspr. 40 Tropfen) enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid (d.h. 1 Tropfen enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 200 mg Sucrose (Zucker), entspr. 0,02 Broteinheiten (BE).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzbefreiung ausreichende Dosis gewählt werden.

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Bei mäßig starken Schmerzen als Einzeldosis 20 Tropfen Tramadol AL (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid). Tritt innerhalb 30 bis 60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, kann eine zweite Einzeldosis eingenommen werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 40 Tropfen Tramadol AL (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) eingenommen.

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 8 Stunden an. Im Allgemeinen brauchen Tagesdosen von 160 Tropfen Tramadol AL (entsprechend 400 mg Tramadolhydrochlorid) nicht überschritten zu werden. Bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen können jedoch auch deutlich höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder

Tramadol AL Tropfen sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr bestimmt. Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren erhalten als Einzeldosis 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid pro kg Körpergewicht.

In der nachfolgenden Tabelle sind typische Beispiele für die jeweiligen Altersstufen aufgeführt (1 Tropfen Tramadol AL enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid):

| Alter | Körpergewicht | Tropfenzahl |
|----------|---------------|-------------|
| 1 Jahr | 10 kg | 4 bis 8 |
| 3 Jahre | 15 kg | 6 bis 12 |
| 6 Jahre | 20 kg | 8 bis 16 |
| 9 Jahre | 30 kg | 12 bis 24 |
| 11 Jahre | 45 kg | 18 bis 36 |

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.

Da Tramadolhydrochlorid nur in geringem Maße über Dialyse und Hämofiltration ausgeschieden wird, ist eine anschließende Verabreichung von Tramadol AL zur Aufrechterhaltung der Schmerzfreiheit in der Regel nicht notwendig.

Hinweis:

Die empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Art und Dauer der Anwendung

Zum Tropfen die Flaschenöffnung senkrecht nach unten halten und gegebenenfalls leicht auf den Flaschenboden klopfen.

Die Tropfen werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Die Einnahme ist von den Mahlzeiten unabhängig.

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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Tramadol AL darf nicht zur Drogensubstitution angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol AL darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen unklarer Genese,
- Schock,
- Störungen des Atemzentrums oder 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 Medikament 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 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 Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstdosis (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, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

Es können sich eine Toleranz sowie eine mentale und physische Abhängigkeit entwickeln, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung. 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.

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

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 ultra-

schneller Metabolisierer ist, besteht selbst bei häufig verschriebenen Dosen das Risiko für die Entwicklung 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Tramadol AL Tropfen nicht einnehmen.

Tramadol AL Tropfen können schädlich für die Zähne sein (Karies).

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 gesehen worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und 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 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) 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 Wirkungs-dauer 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 (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahydrocannabinol) erhöhen.

Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol und serotoninergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), 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 serotoninergen 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 Substanzen, 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).

In einer begrenzten Anzahl an Studien steigerte die prä- und postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT₃-Antagonisten Ondan-

setron 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 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 AL schwangeren Frauen nicht gegeben 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 AL kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Auswirkungen wie Benommenheit und Schwindel hervorrufen und 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 Arzneimitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Als häufigste Nebenwirkungen treten bei jeweils über 10% der Patienten Übelkeit und Schwindel auf.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen (z.B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, 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 AL können verschiedenartige psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) ausgeprägt sein können. 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.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel.
Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit.
Selten: Parästhesien, Tremor, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörungen, Synkope, Sprachstörungen.
Krampfanfälle traten überwiegend nach hoher Tramadol-Dosierung auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Augenerkrankungen

Selten: Miosis, verschwommene Sicht, Mydriasis.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.
Selten: Bradykardie.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.
Selten: Erhöhter Blutdruck.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemdepression, Dyspnoe.
Bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosierungen und bei gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral dämpfenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5) kann eine Atemdepression auftreten.
Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang konnte jedoch nicht hergestellt werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.
Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hyperhidrose.
Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Motorische Schwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhalten).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung.

Nach Absetzen der Medikation können Entzugsreaktionen auftreten.

Folgende Symptome, ähnlich denen eines Drogenentzugssyndroms wie bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Zu den weiteren Symptomen, die beim Absetzen von Tramadol in sehr seltenen Fällen beobachtet wurden, gehören: Panikanfälle, starke Ängstlichkeit, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome (z.B. Verwirrung, Wahn, Depersonalisation, Derealisation, Paranoia).

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 Symptomatik aufrecht. Geben Sie als Antidot bei Atemdepression Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchun-

gen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam i.v. 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 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 AL nicht geeignet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide.
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 $\frac{1}{10}$ (ein Zehntel) bis $\frac{1}{6}$ (ein Sechstel) derjenigen von Morphin angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tramadol wird nach oraler Gabe zu über 90% resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei ca. 70%, unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Der Unterschied zwischen resorbiertem und unmetabolisiertem 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. Nach oraler Applikation der gleichen Dosis als feste Form beträgt diese nach 2 Stunden $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,0-8} = 203 \pm 40$ l). Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20%.

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

Die Hemmung einer oder beider Arten der Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6, die an der Biotransformation von Tramadol beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von

Tramadol AL Tropfen

ALIUD PHARMA®

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. Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2,\beta}$ beträgt unabhängig von der Art der Anwendung etwa 6 Stunden. Bei Patienten über 75 Jahren kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert sein. Bei Störungen der Leber- und 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) betragen die Werte $11 \pm 3,2$ Stunden bzw. $16,9 \pm 3$ Stunden, im Extremfall 19,5 Stunden bzw. 43,2 Stunden.

Tramadol wird beim Menschen im Wesentlichen durch N- und O-Demethylierung sowie durch Konjugation der O-Demethylierungsprodukte mit Glucuronsäure metabolisiert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Bei den weiteren Metaboliten bestehen in quantitativer Hinsicht beträchtliche interindividuelle Unterschiede. Im Urin wurden bisher 11 Metaboliten gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethyltramadol die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2–4. Seine Halbwertszeit $t_{1/2,\beta}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 Stunden (Bereich: 5,4–9,6 Stunden) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil.

Die Relation zwischen Serumkonzentrationen und analgetischer Wirkung ist dosisabhängig, jedoch mit großen Abweichungen im Einzelfall. Eine Serumkonzentration von 100 bis 300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei wiederholter oraler und parenteraler Applikation von Tramadol über 6 bis 26 Wochen an Ratten und Hunde sowie oral über 12 Monate an Hunde 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 und 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

Anethol, Kaliumsorbat (Ph.Eur.), Pfefferminzöl, Polysorbat 20, Saccharin-Natrium, Sucrose, Gereinigtes Wasser

Hinweis für Diabetiker:

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 200 mg Sucrose (Zucker), entspr. 0,02 Broteinheiten (BE).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nach Anbruch sind Tramadol AL Tropfen bei sachgerechter Aufbewahrung 12 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Anbruch sind Tramadol AL Tropfen bei sachgerechter Aufbewahrung 12 Monate haltbar.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit kindersicherem Schraubverschluss.

Originalpackung mit 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml und 100 ml Lösung zum Einnehmen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9451-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

30903.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Oktober 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. Mai 2003

10. Stand der Information

März 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin