

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA®  
37,5 mg/325 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 37,5 mg Tramadolhydrochlorid und 325 mg Paracetamol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette  
Blassgelbe, oblonge, bikonvexe Filmtablette

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Tramadolhydrochlorid/Paracetamol ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren.

Die Einnahme von Tramadolhydrochlorid/Paracetamol soll auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe auch Abschnitt 5.1).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Tramadolhydrochlorid/Paracetamol soll nur bei Patienten mit mäßig starken bis starken Schmerzen angewendet werden, bei denen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol angemessen erscheint.

Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und die Empfindlichkeit des jeweiligen Patienten angepasst werden. Im Allgemeinen sollte die niedrigste wirksame analgetische Dosis gewählt werden.

Eine Initialdosis von 2 Filmtabletten Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA® wird empfohlen. Nach Bedarf können weitere Dosen eingenommen werden, wobei 8 Filmtabletten (entsprechend 300 mg Tramadol und 2600 mg Paracetamol) pro Tag nicht überschritten werden dürfen.

Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden sollte nicht unterschritten werden.

Tramadolhydrochlorid/Paracetamol sollte unter keinen Umständen länger als therapeutisch unbedingt notwendig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung eine wiederholte oder länger dauernde Behandlung mit Tramadolhydrochlorid/Paracetamol erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (wenn möglich mit dem Einlegen von Anwendungspausen), ob eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

##### Kinder

Wirksamkeit und Sicherheit bei der Einnahme von Tramadolhydrochlorid/Paracetamol

sind für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt worden. Eine Behandlung wird für Kinder unter 12 Jahren daher nicht empfohlen.

##### 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 nach sorgfältiger Überlegung eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf in Betracht gezogen werden.

Tramadol/Paracetamol wird nicht für Patienten empfohlen, die unter einer schweren Nierenfunktionsstörung leiden (Kreatinin-clearance < 10 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4) und darf von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Da Tramadol durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur sehr langsam entfernt wird, ist eine Einnahme nach der Dialyse zur Aufrechterhaltung der Analgesie normalerweise nicht nötig.

##### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten müssen im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerkleinert oder zerkaut werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirksamen Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka,
- gleichzeitige Behandlung mit oder innerhalb von 2 Wochen nach Behandlung mit einem MAO-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5),
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- therapeutisch nicht kontrollierte Epilepsie (siehe Abschnitt 4.4)

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

##### Warnhinweise

- Für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren darf die maximale Tagesdosis von 8 Filmtabletten Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA® nicht überschritten werden. Um eine Überdosierung zu vermeiden, sollten die Patienten vom Arzt darauf hingewiesen werden, die empfohlene Dosis nicht zu überschreiten und ohne ärztlichen Rat auf die gleichzeitige Einnahme jeglicher Arzneimittel zu verzichten, die Paracetamol (auch frei verkäuflich) oder Tramadolhydrochlorid enthalten.
- Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min)

wird Tramadolhydrochlorid/Paracetamol nicht empfohlen.

- Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Tramadolhydrochlorid/Paracetamol nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer alkoholgeschädigter Leber ist die Gefahr einer Paracetamol-Überdosierung erhöht. Bei mäßig schweren Störungen sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls sorgfältig erwogen werden.
- Bei schwerer respiratorischer Insuffizienz wird Tramadolhydrochlorid/Paracetamol nicht empfohlen.
- Tramadol eignet sich nicht zur Substitutionsbehandlung bei Patienten mit einer Opiatabhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opioid-Agonist ist, können damit die Morphin-Entzugssymptome nicht unterdrückt werden.
- Über Krampfanfälle wurde bei Patienten mit entsprechender Prädisposition unter Behandlung mit Tramadol und/oder Behandlung mit der Krampfschwelle sendenden Arzneimitteln berichtet, insbesondere mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika, zentral wirksamen Analgetika oder Lokalanästhetika. Patienten, deren Epilepsie medikamentös kontrolliert ist, oder Patienten, die zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadolhydrochlorid/Paracetamol behandelt werden. Über Krampfanfälle bei Patienten, die Tramadol in empfohlener Dosierungshöhe erhielten, wurde berichtet. Das Risiko erhöht sich, wenn Tramadol in Dosen angewendet wird, die über der empfohlenen Höchstdosis liegen (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Behandlung mit Opioid-Agonist-Antagonisten (Nalbuphin, Buprenorphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

##### *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%

Population	Prävalenz in %
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, multiplen Trauma oder extensiven chirurgischen Eingriffen. Diese Faktoren können zu einer Verschlechterung der Symptome einer Opioid-Toxizität führen.

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

**Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tramadolhydrochlorid/Paracetamol ist bei Patienten mit folgenden Zuständen/Erkrankungen angezeigt: Opiatabhängigkeit, Schädeltrauma, Prädisposition zu Krampfanfällen, Gallenwegsstörungen, Schockzustand, bei verändertem Bewusstseinszustand unbekannter Ursache, bei zentraler oder peripherer Beeinträchtigung der Atemfunktion, bei erhöhtem intrakraniellen Druck.
- Eine Überdosierung von Paracetamol kann bei manchen Patienten hepatotoxisch wirken.
- Auch in therapeutischen Dosen kann Tramadol zu Toleranz und Entzugssymptomen führen. Selten wurde über Fälle von psychischer und physischer Abhängigkeit und Missbrauch berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
- Auch unter therapeutischen Dosierungen und bei kurzzeitiger Anwendung können Entzugssymptome, die denen eines Opiatentzugs ähneln, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Entzugssymptome können vermieden werden, wenn die Therapie am Behandlungsende, vor allem nach einer Langzeitbehandlung, ausgeschrieben wird.
- Die klinische Erfordernis der Anwendung von Tramadolhydrochlorid/Paracetamol sollte regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei opiatabhängigen Pa-

tienten und Patienten mit Arzneimittel-Abhängigkeit oder -Missbrauch in der Vergangenheit sollte die Anwendung so kurz wie möglich und nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

- In einer Studie wurde darüber berichtet, dass Tramadol während einer Allgemeinanästhesie mit Enfluran und Distickstoffoxid zu verstärkter intra-operativer Rück Erinnerung geführt hat. Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Anwendung von Tramadol während einer flachen Anästhesie vermieden werden.
- Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA® zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

**Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA® enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 0,34 mg Natrium (weniger als 1 mmol Natrium [23 mg]) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit:

**Nicht selektiven MAO-Hemmern**

Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhö, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.

**Selektiven MAO-A-Hemmern**

Aufgrund der Erfahrung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern:

Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhö, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.

**Selektiven MAO-B-Hemmern**

Zentrale Erregungssymptome, die an ein Serotonin-Syndrom erinnern: Diarrhö, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.

Eine Behandlung mit Tramadol sollte erst 2 Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit MAO-Hemmern erfolgen.

Nicht empfohlen wird die gleichzeitige Anwendung von:

**Alkohol**

Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Opioid-Analgetika. Das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen kann dadurch beeinträchtigt werden. Der Konsum von alkoholischen Getränken und die Einnahme von alkoholhaltigen Arzneimitteln soll vermieden werden.

**Carbamazepin und andere Enzyminduktoren**

Durch erniedrigte Plasmaspiegel von Tramadol entsteht ein Risiko verringerter Wirksamkeit und kürzerer Wirkungsdauer.

**Opioid-Agonisten/-Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin)**

Abschwächung der analgetischen Wirkung aufgrund kompetitiver Rezeptorblockade mit dem Risiko des Auftretens eines Entzugssyndroms.

Begleitmedikationen, die berücksichtigt werden müssen:

Die gleichzeitige Behandlung mit Tramadol und serotonergen Wirkstoffen, wie Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs), MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann eine Serotontoxizität verursachen. Ein Serotonin-Syndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:

- spontaner Klonus,
- induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis,
- Tremor und Hyperreflexie,
- muskuläre Hypertonie und erhöhte Körpertemperatur > 38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus.

Durch das Absetzen der serotonergen Wirkstoffe kann üblicherweise eine schnelle Verbesserung erzielt werden. Die Behandlung hängt von der Art und der Schwere der Symptome ab.

In einzelnen Fällen wurde über ein Serotonin-Syndrom in zeitlichem Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol mit anderen serotoninergen Arzneimitteln wie Triptanen berichtet.

Andere Opioid-Derivate (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen) und Barbiturate: Erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann.

Andere zentral dämpfende Arzneimittel, z.B. andere Opioid-Derivate (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), Barbiturate, andere Anxiolytika, Schlafmittel, sedativ wirkende Antidepressiva, sedativ wirkende Antihistaminika, Neuroleptika, zentral wirksame Antihypertensiva, Thalidomid und Baclofen. Diese Arzneimittel können die zentrale Dämpfung verstärken. Das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum

Bedienen von Maschinen können beeinträchtigt werden.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund von Berichten über erhöhte INR (International Normalised Ratio) mit größeren Blutungen und Ekchymosen ist Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadolhydrochlorid/Paracetamol und Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) geboten und die Prothrombinzeit sollte regelmäßig überprüft werden.

Andere CYP 3A4-hemmende Substanzen wie z.B. Ketoconazol und Erythromycin können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als wahrscheinlich auch den des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht untersucht worden.

Tramadol kann Krämpfe induzieren und das Risiko für das Auftreten von Krämpfen bei folgenden Arzneimitteln erhöhen: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs), trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und andere die Krampfschwelle mindernde Arzneimittel (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol).

Die Resorptionsgeschwindigkeit von Paracetamol kann durch Metoclopramid oder Domperidon gesteigert und die Resorption durch Cholestyramin verringert werden.

In einer begrenzten Anzahl von Studien wurde beobachtet, dass die prä- oder postoperative Anwendung des antiemetischen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron den Bedarf an Tramadol bei Patienten mit postoperativem Schmerz erhöht.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA® ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen die Tramadol beinhaltet und während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte.

Angaben zu Paracetamol:

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien haben keine ungünstigen Wirkungen von Paracetamol in empfohlener Dosierung auf die Schwangerschaft beim Menschen aufgezeigt.

Angaben zu Tramadol:

Tramadol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da nicht genügend Daten vorliegen, um die Sicherheit von Tramadol bei Schwangeren zu gewährleisten. Tramadol beeinflusst – vor oder während der Geburt gegeben – die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Beim Neu-

geborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, die nicht klinisch relevant sind. Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann aufgrund eines Gewöhnungseffektes nach der Geburt zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen.

**Stillzeit**

Da es sich bei Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA® um eine fixe Kombination von Wirkstoffen handelt, die Tramadol beinhaltet, sollte das Arzneimittel während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Angaben zu Paracetamol:

Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in klinisch bedeutsamer Menge. Die publizierten Literaturdaten sprechen nicht für eine Kontraindikation von Paracetamol bei stillenden Müttern, wenn das Arzneimittel Paracetamol als einzigen Wirkstoff enthält.

Angaben zu Tramadol:

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. Es wurden keine Fertilitätsstudien mit der Kombination aus Tramadol und Paracetamol durchgeführt.

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

Tramadol kann Schwindel und Benommenheit verursachen, was durch Alkohol oder andere zentral dämpfende Arzneimittel verstärkt werden kann. Betroffene Patienten sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Als häufigste Nebenwirkungen in klinischen Studien mit der Kombination Paracetamol/Tramadol wurden bei mehr als 10% der Patienten Übelkeit, Schwindel und Schläfrigkeit berichtet.

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

Die Nebenwirkungen sind innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen in abnehmender

Reihenfolge bezogen auf die Schwere gelistet.

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**  
Nicht bekannt: Hypoglykämie.

**Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig: Verwirrtheit, Stimmungsänderungen (Angustzustände, Nervosität, Euphorie), Schlafstörungen.  
Gelegentlich: Depression, Halluzinationen, Alpträume, Amnesie.  
Selten: Arzneimittelabhängigkeit.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig: Schwindel, Schläfrigkeit.  
Häufig: Kopfschmerzen, Zittern.  
Gelegentlich: unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesien.  
Selten: Ataxie, Krampfanfälle, Synkope.

**Augenerkrankungen**

Selten: verschwommene Sicht.

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Gelegentlich: Tinnitus.

**Herzkrankungen**

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie.

**Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Hypertonie, Hitzewallungen.

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Gelegentlich: Dyspnoe.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Übelkeit.  
Häufig: Erbrechen, Obstipation, trockener Mund, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Blähungen.  
Gelegentlich: Dysphagie, Teerstuhl.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Schwitzen, Pruritus.  
Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Hautausschläge, Urtikaria).

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Gelegentlich: Albuminurie, Miktionsstörungen (Dysurie und Harnretention).

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb.

**Untersuchungen**

Gelegentlich: erhöhte Leber-Transaminasen.

Anwendungsbeobachtung

Sehr selten: Missbrauch.

Folgende Nebenwirkungen, von denen bekannt ist, dass sie unter Tramadol oder Paracetamol auftreten können, können nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden:

Tramadol

- Orthostatische Hypotonie, Bradykardie, Kollaps.
- Anwendungsbeobachtungen über Tramadol zeigten selten Veränderungen der Warfarin-Wirkung einschließlich Verlängerung der Prothrombinzeit.
- Selten: allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z.B. Dyspnoe,

Bronchospasmen, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

- Selten: Appetitveränderungen, motorische Schwäche und Atemdepression.
- Nach Anwendung von Tramadol können psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene Stimmung, gelegentlich Dysphorie in Verbindung mit Ruhelosigkeit), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen).
- Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang wurde jedoch nicht hergestellt.
- Symptome einer Entzugsreaktion, ähnlich der bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Andere Symptome, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadolhydrochlorid beobachtet wurden, sind: Panikattacken, schwere Angststörungen, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome.

#### Paracetamol

- Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.
- Nebenwirkungen von Paracetamol sind selten, jedoch können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag vorkommen. Es gibt Berichte über Fälle von Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie und Agranulozytose. Ein Kausalzusammenhang mit Paracetamol wurde aber nicht hergestellt.
- Verschiedene Berichte deuten darauf hin, dass Paracetamol zusammen mit Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) angewendet, Hypoprothrombinämie hervorruft. In anderen Studien wurde keine Änderung der Prothrombinzeit gefunden.

#### 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](http://www.bfarm.de)  
 anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Tramadolhydrochlorid/Paracetamol STADA® ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen. Der Verlauf einer Überdosierung kann Anzeichen und Symptome einer Vergiftung von Tramadol, Paracetamol oder beiden Wirkstoffen umfassen.

Symptome einer Tramadol-Überdosierung  
 Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zu Koma, Krämpfen und Atemdepression bis hin zu Atemlähmung zu rechnen.

#### Symptome einer Paracetamol-Überdosierung

Eine Überdosierung ist insbesondere bei Kindern besorgniserregend. Symptome einer Paracetamol-Überdosierung innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen. Leberschädigungen können 12 bis 48 Stunden nach Einnahme in Erscheinung treten. Anomalien des Glucose-Stoffwechsels und metabolische Azidose können auftreten. Bei schwerer Intoxikation kann Leberversagen zu Enzephalopathie, Koma und Tod führen. Akutes Nierenversagen mit akuter tubulärer Nekrose kann sich selbst bei Abwesenheit schwerer Leberschäden entwickeln. Über kardiale Arrhythmien und Pankreatitis wurde berichtet.

Bei Erwachsenen, die 7,5–10 g oder mehr Paracetamol eingenommen haben, ist eine Leberschädigung möglich. Es wird angenommen, dass ein dabei im Übermaß gebildeter toxischer Metabolit (der bei Einnahme normaler Paracetamol-Dosen gewöhnlich ausreißend über Glutathion entgiftet wird) irreversibel an Lebergewebe gebunden wird.

#### Notfallbehandlung

- Sofortige Einweisung in eine Spezialabteilung.
- Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf.
- Vor Einleitung der Behandlung sollte so bald wie möglich eine Blutprobe entnommen werden, um die Plasmaspiegel von Paracetamol und Tramadol zu bestimmen und um Leberfunktionstests durchzuführen.
- Bei Überdosierung sollten zu Beginn Leberfunktionstests durchgeführt und in 24-stündigen Abständen wiederholt werden. Üblicherweise wird eine Erhöhung von Leberenzymen (ASAT und ALAT) beobachtet, die sich im Verlauf von einer oder zwei Wochen normalisiert.
- Magenentleerung durch Auslösen von Erbrechen (wenn der Patient bei Bewusstsein ist) oder durch Magenspülung.
- Unterstützende Maßnahmen wie Freihalten der Atemwege, und Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Funktion sollten eingeleitet werden; Naloxon sollte als Antidot bei Atemdepression gegeben werden; bei Krampfanfällen sollte Diazepam verabreicht werden.
- Tramadol wird durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur geringfügig aus dem Serum entfernt. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadolhydrochlorid/Paracetamol nicht geeignet.

Unverzügliches Handeln ist bei der Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung unabdingbar. Selbst wenn signifikante frühe

Symptome fehlen, sollte der Patient zur sofortigen ärztlichen Betreuung unverzüglich in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Jeder Erwachsene oder Jugendliche, der etwa 7,5 g oder mehr Paracetamol in den vergangenen 4 Stunden eingenommen hat, oder jedes Kind, das > 150 mg/kg Paracetamol in den vergangenen 4 Stunden zu sich genommen hat, sollte einer Magenspülung unterzogen werden. Um das Risiko einer sich entwickelnden Leberschädigung abzuklären (mittels des Paracetamol-Überdosierungs-Nomogramms) sollten die Blutkonzentrationen von Paracetamol 4 Stunden nach der Überdosierung bestimmt werden.

Es kann erforderlich sein, oral Methionin oder intravenös N-Acetylcystein (NAC), das noch mindestens bis 48 Stunden nach Überdosierung einen vorteilhaften Effekt haben kann, zu verabreichen. Den größten Nutzen hat intravenöses NAC, wenn mit der Anwendung innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung begonnen wird. Die Verabreichung von NAC sollte jedoch auch erfolgen, wenn mehr als 8 Stunden seit der Überdosierung verstrichen sind, und sollte während der gesamten Therapiedauer fortgesetzt werden. Wenn eine massive Überdosierung vermutet wird, sollte die Behandlung mit NAC sofort begonnen werden. Allgemeine unterstützende Maßnahmen müssen verfügbar sein.

Unabhängig von der vom Patienten angegebenen Paracetamol-Dosis sollte so schnell wie möglich als Antidot N-Acetylcystein oral oder intravenös verabreicht werden, wenn möglich, innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung.

## **5. Pharmakologische Eigenschaften**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Opioide; Tramadol, Kombinationen  
 ATC-Code: N02AX52

#### Analgetika

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Tramadol ist ein nicht selektiver reiner Agonist an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioid-Rezeptoren mit einer größeren Affinität zu  $\mu$ -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 über einen weiten Bereich analgetischer Dosen keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind im Allgemeinen gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit  $1/10$  bis  $1/6$  derjenigen von Morphin angegeben.

Der genaue Wirkmechanismus der analgetischen Eigenschaften von Paracetamol ist nicht bekannt; hierzu können sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen gehören.

Tramadolhydrochlorid/Paracetamol ist als ein Analgetikum der Stufe II des WHO-Schmerz-Stufenschemas einzuordnen und sollte vom Arzt entsprechend verordnet werden.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Tramadol wird in Form eines Razemats angewendet. Die [-]- und [+] -Formen von Tramadol und seinem Metaboliten M1 sind im Blut nachweisbar. Tramadol wird zwar nach der Einnahme schnell resorbiert, seine Resorption ist jedoch langsamer als die von Paracetamol (und seine Halbwertszeit ist länger).

Nach einmaliger Einnahme einer Filmtablette Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg) werden maximale Plasmakonzentrationen von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 4,2 µg/ml (Paracetamol) nach 1,8 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] bzw. 0,9 h (Paracetamol) erreicht. Die mittleren Eliminationshalbwertszeiten  $t_{1/2}$  betragen 5,1/4,7 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 2,5 h (Paracetamol).

In Pharmakokinetik-Studien an gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter Einnahme der Kombination Tramadol/Paracetamol wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Kinetik-Parameter der Wirkstoffe im Vergleich zur Anwendung der einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

**Resorption**

Das razemische Tramadol wird nach Einnahme schnell und praktisch vollständig resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit einer einmaligen 100 mg-Dosis beträgt ca. 75%. Nach wiederholter Gabe ist die Bioverfügbarkeit erhöht und beträgt ca. 90%.

Nach Einnahme der Kombination Tramadol/Paracetamol wird Paracetamol schnell und fast vollständig resorbiert. Die Resorption findet überwiegend im Dünndarm statt. Maximale Plasmakonzentrationen von Paracetamol werden nach einer Stunde erreicht und werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tramadol nicht beeinflusst.

Die Einnahme der Kombination Tramadol/Paracetamol zusammen mit Nahrungsmitteln hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Peak-Konzentrationen im Plasma oder das Ausmaß der Resorption von Tramadol oder Paracetamol. Tramadolhydrochlorid/Paracetamol kann deshalb unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

**Verteilung**

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

Paracetamol scheint in die meisten Körpergewebe mit Ausnahme von Fettgewebe verteilt zu werden. Sein scheinbares Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,9 l/kg. Ein verhältnismäßig kleiner Anteil von Paracetamol (~20%) ist an Plasmaproteine gebunden.

**Biotransformation**

Tramadol wird nach Einnahme in erheblichem Umfang metabolisiert. Ca. 30% der Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin, 60% der Dosis als Metaboliten ausgeschieden.

Tramadol wird durch O-Demethylierung (katalysiert durch das Enzym CYP2D6) zu seinem Metaboliten M1 und durch N-Demethy-

lierung (katalysiert durch CYP3A4) zu seinem Metaboliten M2 metabolisiert. M1 wird durch N-Demethylierung und durch Konjugation mit Glucuronsäure weiter verstoffwechselt. Die Eliminationshalbwertszeit von M1 aus dem Plasma beträgt 7 Stunden. Der Metabolit M1 besitzt analgetische Eigenschaften und ist wirksamer als die Ausgangssubstanz. Die Plasmakonzentration von M1 ist mehrfach niedriger als die von Tramadol und sein Beitrag zur klinischen Wirkung verändert sich bei wiederholter Verabreichung kaum.

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

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über 2 Hauptbiotransformationswege metabolisiert: Konjugation mit aktivierter Glucuronsäure und aktiviertem Sulfat. Der letztgenannte Abbauweg kann bei Dosierung über dem therapeutischen Bereich sehr schnell gesättigt sein. Eine kleine Fraktion (weniger als 4%) wird über Cytochrom P 450 zu der aktiven Zwischenform (N-Acetylbenzochinonimin) metabolisiert, die unter normalen Anwendungsbedingungen schnell über reduziertes Gluthathion entgiftet und als Konjugat mit Cystein und Mercaptursäure über den Urin ausgeschieden wird. Nach erheblicher Überdosierung ist die Menge des toxischen Metaboliten jedoch erhöht.

**Elimination**

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Paracetamol beträgt bei erwachsenen Patienten ca. 2 bis 3 Stunden. Sie ist bei Kindern kürzer und bei Neugeborenen und Patienten mit Leberzirrhose leicht verlängert. Paracetamol wird hauptsächlich über eine dosisabhängige Bildung von Glucuronsäure- und Sulfat-Konjugaten ausgeschieden. Weniger als 9% von Paracetamol wird in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von beiden Substanzen verlängert.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Mit der fixen Kombination aus Tramadol und Paracetamol wurden keine präklinischen Studien zur Beurteilung der Kanzerogenität, Mutagenität oder zur Beeinflussung der Fertilität durchgeführt.

Beim Nachwuchs von Ratten wurden nach oraler Gabe der Kombination Tramadol/Paracetamol keine wirkstoffbezogenen teratogenen Effekte beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass die Tramadol/Paracetamol-Kombination bei Ratten in maternal-toxischer Dosierung (50/434 mg/kg Tramadol/Paracetamol), d.h. entsprechend der 8,3-fachen maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen, embryotoxisch und fetotoxisch wirkt. Teratogene Wirkungen wurden bei dieser Dosis nicht beobachtet. Die Embryo- und Fetotoxizität führte zu einem geringeren Gewicht der Feten und einer Zunahme der Anzahl an überzähligen Rippen. Geringere Dosierungen (10/87 und

25/217 mg/kg Tramadol/Paracetamol) mit geringerer maternal-toxischer Wirkung hatten keine toxischen Effekte auf Embryo und Fetus.

Die Ergebnisse von klassischen Mutagenitätstests zeigten kein potenzielles genotoxisches Risiko von Tramadol für den Menschen auf.

Die Ergebnisse von Kanzerogenitätstests weisen nicht auf ein potenzielles Risiko von Tramadol für den Menschen hin.

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen, maternal-toxischen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und Neonatalmortalität. Fertilität, Reproduktionsleistung und Entwicklung der Nachkommen waren nicht betroffen. Tramadol überwindet die Plazentaschranke. Nach oraler Gabe von Tramadol in Dosen bis 50 mg/kg an männliche und bis 75 mg/kg an weibliche Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keinen Beleg für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol unter therapeutischer (d.h. nicht toxischer) Dosierung.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keinen Beleg für ein bedeutsames tumor erzeugendes Potenzial von Paracetamol bei nicht hepatotoxischen Dosen.

Tierstudien und umfangreiche Erfahrungen am Menschen ergaben keinen Hinweis auf eine Reproduktionstoxizität.

**6. Pharmazeutische Angaben****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Maisstärke  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Filmüberzug:

Hypromellose  
Triacetin  
Eisen (III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)  
Titandioxid (E171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-PVdC-Aluminium-Blister oder PVC-Aluminium-Blister.

Originalpackung mit 30 und 50 Filmtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung**

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: [www.stadapharm.de](http://www.stadapharm.de)

**Mitvertrieb**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
[info@aliud.de](mailto:info@aliud.de)

**8. Zulassungsnummer**

88759.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

27.02.2013

**10. Stand der Information**

April 2018

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin