

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tramadol STADA® 50 mg Tabs  
Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 38 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

## 3. Darreichungsform

Tablette zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Tablette.

Die Tablette darf nicht geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung mäßig starker bis starker Schmerzen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

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

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Bei mäßig starken Schmerzen 1 Tablette Tramadol STADA® (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid). Tritt innerhalb von 30–60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, kann eine zweite Tablette aufgelöst und eingenommen werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 2 Tabletten Tramadol STADA® (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) aufgelöst und eingenommen.

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4–8 Stunden an. Im Allgemeinen brauchen Tagesdosen von 8 Tabletten (entsprechend 400 mg Tramadolhydrochlorid) nicht überschritten zu werden. Bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen können jedoch auch deutlich höhere Dosen erforderlich sein. Gegebenenfalls ist auf besser geeignete Darreichungsformen auszuweichen.

#### Kinder

Tramadol STADA® ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 25 kg Körpergewicht bestimmt. Außerdem ist Tramadol STADA® wegen der hohen Dosisstärke für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet. Daher ist auf besser geeignete Darreichungsformen auszuweichen.

#### 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.

#### Hinweis

Die empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Tagesdosen von 400 mg Tramadol sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände (z.B. Tumorschmerzen oder starke Schmerzen nach Operationen) dafür vor.

Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

### Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden vor der Einnahme in 1 Glas mit Wasser aufgelöst. Die Einnahme ist von den Mahlzeiten unabhängig.

Tramadol STADA® sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol 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 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 STADA® darf nicht zur Drogen substitution angewendet werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol STADA® 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
- Patienten mit Kopfverletzungen,
- 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.

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 STADA® nur kurzzeitig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Tramadol STADA® eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphin-Entzugssymptome nicht unterdrücken.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tramadol STADA® nicht einnehmen

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramadol STADA® 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 STADA® nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol STADA® 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

gen unwahrscheinlich. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer 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 °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.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Schwangerschaft*

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf 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 STADA® 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*

Tramadol wird etwa zu einem Anteil von 0,1% der mütterlichen Dosis während der Stillzeit mit der Muttermilch ausgeschieden. Tramadol STADA® sollte von stillenden Frauen nicht eingenommen werden. Bei einmaliger Gabe 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 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 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (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 STADA® 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 Dyspho-

rie), 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: Kopfschmerz, 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 Abschnitt 4.4 und 4.5).

##### *Augenerkrankungen*

Selten: Myosis, 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 Leberenzymwerterhöhungen 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.

Wird Tramadol STADA® über einen längeren Zeitraum angewendet, kann sich Abhängigkeit einstellen, wenn auch das Risiko gering ist.

Nach Absetzen der Medikation können Entzugsreaktionen auftreten.

Folgende Symptome, ähnlich denen eines Drogenentzugssyndroms wie bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinese, 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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

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 einer Intoxikation

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 Untersuchungen 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 STADA® nicht geeignet.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioido  
ATC-Code: N02AX02

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner Agonist an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioid-Rezeptoren mit größerer Affinität an  $\mu$ -Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie die Verstärkung der Serotonin-Freisetzung.

Tramadol besitzt eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin besitzt Tramadol in analgetischen Dosen über einen weiten Bereich keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität weniger beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 (ein Zehntel) bis 1/6 (ein Sechstel) derjenigen von Morphin angegeben.

### 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 ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  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 der an der Biotransformation von Tramadol beteiligten Isoenzyme CYP-3A4 und/oder CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Bisher sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen berichtet worden.

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 Niereninsuffi-

zienz (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 Glukuronsäure 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 100–300 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 tumorerezeugenden Potenzial von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorzinzidenzen. 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

# Tramadol STADA® 50 mg Tabs

# STADApHarm

Tieren aller Dosisgruppen (signifikant, aber nicht dosisabhängig erhöht) beobachtet.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Citronensäure-Monohydrat, Crospovidon (Typ A), Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Saccharin-Natrium, Aprikosen-Passionsfrucht-Aroma.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/ Aluminiumfolie.  
Originalpackung mit 10, 30 und 50 Tabletten zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-259  
Internet: www.stada.de

### Mitvertrieb

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
info@aliud.de

## 8. Zulassungsnummer

37814.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

05.08.1996/14.05.2003

## 10. Stand der Information

November 2014

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin