

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

**Tramagit® 150 mg Retardtabletten**  
**Tramagit® 200 mg Retardtabletten**

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Retardtablette enthält 150 mg bzw. 200 mg Tramadolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Retardtabletten

Tramagit® 150 mg Retardtabletten sind weiße, runde Tabletten.

Tramagit® 200 mg Retardtabletten sind weiße, runde Tabletten.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Mäßig starke bis starke 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 Schmerzstillung ausreichende Dosis gewählt werden.

Für Dosierungen, die mit diesen Arzneimitteln nicht realisierbar/praktikabel sind, steht eine andere Stärke dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Soweit nicht anders verordnet, sollen Tramagit® Retardtabletten wie folgt dosiert werden:

***Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre:***

Die übliche Anfangsdosis ist 100 mg zweimal täglich morgens und abends.

Abhängig vom Ansprechen des Patienten, kann die nächste Dosis bereits früher als nach 12 Stunden eingenommen werden, aber nicht früher als 8 Stunden nach der vorangegangenen Dosis. **Unter keinen Umständen dürfen mehr als 2 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden eingenommen werden.**

Bei unzureichender Schmerzstillung kann die Dosis bis

150 mg zweimal täglich oder  
 200 mg zweimal täglich  
 gesteigert werden.

Tramagit® Retardtabletten sollen im Ganzen, ohne die Tabletten zu zerbrechen oder zu kauen, unabhängig von den Mahlzeiten, mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Tagesdosen von 400 mg Wirkstoff dürfen nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

Unter keinen Umständen sollen Tramagit® Retardtabletten länger als unbedingt notwendig eingenommen werden.

Ist aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeittherapie mit Tramadol notwendig, muss eine sorgsame und regelmäßige Kontrolle erfolgen, ob die Therapie in der vorliegenden Art und Weise weiterhin sinnvoll ist (falls notwendig, durch kurzzeitiges Absetzen der Therapie).

***Kinder***

Tramagit® Retardtabletten sind nicht für Kinder unter 12 Jahren geeignet.

***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.

An Patienten mit schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz sollten Tramagit® Retardtabletten nicht verabreicht werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika, Opioiden und 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.

Tramagit® Retardtabletten dürfen nicht zur Drogensubstitution angewendet werden.

Tramagit® Retardtabletten sind nicht geeignet für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren.

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

Tramagit® Retardtabletten dürfen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Schock
- Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion,
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck bei Kopfverletzungen oder Erkrankungen des Gehirns,
- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Tramagit® Retardtabletten dürfen nicht zusammen mit Alkohol eingenommen werden.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll das Medikament nur mit Vorsicht angewendet werden.

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 Tagesdosis (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 Abhängigkeitspotential. Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmissbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramagit® Retardtabletten nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Tramagit® Retardtabletten eignen sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Tramadol/MAO-Hemmer***

Bei Vorbehandlung mit MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohende Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Tramagit® Retardtabletten nicht auszuschließen.

***Tramadol/Andere zentral wirksame Substanzen***

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramagit® Retardtabletten und Substanzen, die ebenfalls auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte zu rechnen.

***Tramadol/Enzyminhibitoren/-induktoren***

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Anwendung von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse nicht mit klinisch relevanten Wechselwirkungen zu rechnen. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

***Tramadol/Gemischte Opioid-Agonisten/-Antagonisten***

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/Die Krampfschwelle senkende Arzneimittel***

Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potential von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern

(SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahydrocannabinol) erhöhen.

#### **Tramadol/Serotonerge Substanzen**

Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol und serotoninergen Substanzen 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 °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.

#### **Tramadol/Cumarin-Derivate**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) ist Vorsicht geboten, da bei einigen Patienten erhöhte INR-Werte mit schweren Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

#### **Tramadol/CYP3A4-Inhibitoren**

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.

#### **Tramadol/Ondansetron**

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird zum Teil durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und die verstärkte Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Studien steigerte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron den Bedarf an Tramadol bei Patienten mit postoperativen Schmerzen. Auch wenn hierzu keine Untersuchungen durchgeführt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass andere 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten in gleicher Weise mit Tramadol interagieren.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

Soweit in der Schwangerschaft eine Schmerzbehandlung mit Opioiden angezeigt ist, ist die Anwendung auf die Gabe von Einzeldosen zu beschränken. Eine chronische Anwendung von Tramagit® Retardtabletten ist in der gesamten Schwangerschaft zu vermeiden, da Tramadol die Plazenta passiert und aufgrund der Gewöhnung des Kindes nach der Geburt Entzugserscheinungen beim Neugeborenen auftreten können.

Vor oder während der Geburt gegeben, beeinflusst Tramadol nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Beim Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, die aber in der Regel klinisch nicht bedeutsam sind.

#### **Stillzeit**

Tramadol wird in sehr geringen Mengen (etwa 0,1 % einer i. v. applizierten Dosis) in die Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte Tramadol nicht während der Stillzeit angewendet werden. Bei einer einmaligen Gabe von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

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

Tramagit® Retardtabletten können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Benommenheit und verschwommenes Sehen das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)  
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)  
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)  
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)  
Sehr selten (< 1/10.000)  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Tramagit® Retardtabletten auftreten, sind Übelkeit und Schwindel.

#### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

**Selten:** Appetitveränderungen.

**Nicht bekannt:** Hypoglykämie.

#### **Psychiatrische Erkrankungen:**

**Selten:** Halluzinationen, Verwirrtheit, Angst, Schlafstörungen und Alpträume.

Psychische Beschwerden können nach einer Behandlung mit Tramagit® Retardtabletten auftreten, wobei ihre Intensität und ihr Wesen individuell unterschiedlich in Erscheinung treten (je nach Persönlichkeit und Dauer der Anwendung). Hierbei kann es sich um Stimmungsveränderungen (meist gehobene, gelegentlich auch gereizte Stimmung), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z.B. der Sinneswahrnehmung und des Erkennens, was zu Fehlern im Entscheidungsverhalten führen kann) handeln.

Eine Abhängigkeit kann sich einstellen.

#### **Erkrankungen des Nervensystems:**

**Sehr häufig:** Schwindel.

**Häufig:** Kopfschmerz, Benommenheit.

**Selten:** Paraesthesien, Zittern, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörungen, epileptiforme Krampfanfälle, Synkope. Epileptiforme Krampfanfälle traten überwiegend nach Anwendung hoher Tramadol-Dosierungen auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, welche selbst krampfauslösend wirken können oder die Krampfschwelle erniedrigen.

#### **Augenerkrankungen:**

**Selten:** Verschwommene Sicht.

#### **Herzerkrankungen:**

**Selten:** Bradykardie (Verlangsamung der Herzfrequenz).

#### **Gefäßerkrankungen:**

**Gelegentlich:** Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, erhöhter Herzschlag, Schwächeanfälle und Kreislaufzusammenbruch). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei aufrechter Körperhaltung und körperlicher Belastung auftreten.

**Selten:** Blutdruckanstieg.

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

Über verminderte bzw. erschwerte Atmung und über eine Verschlimmerung von Asthma ist berichtet worden, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Wirkstoff Tramadol nicht hergestellt werden konnte.

Werden die empfohlenen Arzneimengen überschritten oder gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet, die dämpfend auf das Gehirn wirken, kann eine Verminderung der Atmung auftreten.

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

**Sehr häufig:** Übelkeit.

**Häufig:** Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit.

**Gelegentlich:** Brechreiz, Durchfall, Magenbeschwerden (z.B. Magendruck, Völlegefühl).

#### **Leber- und Gallenerkrankungen:**

**Sehr selten:** Erhöhte Transaminasen.

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

**Häufig:** Schwitzen.

**Gelegentlich:** Hauterscheinungen (z.B. Juckreiz, Ausschlag, Flush).

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

**Selten:** Verminderte Muskelkraft.

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:**

**Selten:** Miktionsstörungen bzw. verminderte Diurese.

#### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

**Häufig:** Erschöpfung.

**Selten:** Allergische Reaktionen (z.B. Atemnot, „pfeifende“ Atemgeräusche, Hautschwellungen) und Schockreaktionen (plötzliches Kreislaufversagen) sind in sehr seltenen Fällen aufgetreten.

Werden Tramagit® Retardtabletten über einen längeren Zeitraum angewendet, kann sich Abhängigkeit einstellen, wenn auch das Risiko gering ist. Nach Absetzen der Medikation können Entzugsreaktionen auftreten.

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

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis komatösem Zustand, Krämpfen und Atemdepression bis Atemlähmung, unter Umständen mit fatalem Ausgang, zu rechnen.

##### Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln wie das Freihalten der Atemwege (Aspiration!), Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik. Als Antidot bei Atemdepression Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam i. v. angewendet werden.

Tramadol ist nur gering dialysabel. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramagit® Retardtabletten nicht 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  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren 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.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit  $1/10$  bis  $1/6$  derjenigen von Morphin angegeben.

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

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 unmetabolisiert verfügbarem Tramadol dürfte durch einen nur geringen first-pass-Stoffwechsel zu erklären sein. Der first-pass-Stoffwechsel stellt sich nach oraler Gabe auf maximal 30 % ein.

##### Verteilung

Nach oraler Applikation (100 mg) in flüssiger Form beträgt nach rechnerisch 1,2 Stunden die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max} = 309 \pm 90$  ng/ml und nach gleicher Dosis als feste orale Form 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 der Muttermilch zusammen mit seinem O-Desmethylderivat in sehr geringen Mengen (0,1 % bzw. 0,02 % der applizierten Dosis).

##### Biotransformation

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 h (5,4–9,6 h) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.

Die Hemmung der an der Biotransformation von Tramadol beteiligten Isoenzyme CYP3A4 und/oder CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Bisher sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen berichtet worden.

##### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2,\beta}$  beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 h. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um den Faktor 1,4 verlängert sein.

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung stellt sich auf 90 % der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis ein. Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminations-Halbwertszeiten von  $13,3 \pm 4,9$  h (Tramadol) bzw.  $18,5 \pm 9,4$  h (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 h bzw. 36 h bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 5$  ml/min) betrugen die Werte  $11 \pm 3,2$  h bzw.  $16,9 \pm 3$  h, im Extremfall 19,5 h bzw. 43,2 h.

##### Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil.

##### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

In einigen In-vitro-Testsystemen wurden Hinweise auf mutagene Effekte gefunden. In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Effekte. Tramadol ist nach vorliegendem Erkenntnismaterial als nicht mutagene Substanz einzustufen. Studien zum tumor erzeugenden Potential 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 Tieren aller Dosisgruppen (signifikant, aber nicht dosisabhängig erhöht) beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität verursachten Tramaldosierungen ab 50 mg/kg und Tag bei Ratten maternal-toxische Effekte und führten zu einem Anstieg der Neugeborenensterblichkeit. Bei den Nachkommen traten Retardierungen in Form von Ossifikationsstörungen und verzögerter Vaginal- und Augenöffnung auf. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet. Die Fertilität männlicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Weibchen zeigten nach höheren Dosierungen (ab 50 mg/kg pro Tag) eine geringere Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg maternal-toxische Effekte sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

#### 6. Pharmazeutische Angaben

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Hypolose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

##### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackungen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake kindersichere PVC/Al-Blisterpackungen im Umkarton.

Packung mit 10 Retardtabletten  
Packung mit 20 Retardtabletten N 1  
Packung mit 50 Retardtabletten N 2  
Packung mit 100 Retardtabletten N 3

Anstaltspackung mit 100 Retardtabletten  
Anstaltspackung mit 200 Retardtabletten  
Anstaltspackung mit 250 Retardtabletten  
Anstaltspackung mit 500 Retardtabletten  
Anstaltspackung mit 1000 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. Inhaber der Zulassung**

Krewel Meuselbach GmbH  
Krewelstraße 2  
53783 Eitorf  
Tel.: 02243/87-0  
Fax: 02243/87-175  
E-Mail: Info@krewel-meuselbach.de

#### **8. Zulassungsnummern**

*Tramagit® 150 mg Retardtabletten:*  
79350.00.00

*Tramagit® 200 mg Retardtabletten:*  
79351.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19.02.2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
06.10.2014

#### **10. Stand der Information**

Oktober 2014

#### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt