

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Tramadol 50 Heumann

Hartkapseln mit 50 mg Tramadolhydrochlorid

Tramadol Heumann Tropfen

Tropfen zum Einnehmen, Lösung mit 100 mg Tramadolhydrochlorid/ml

Tramadol 50 Heumann Amp.

Injektionslösung mit 50 mg Tramadolhydrochlorid/ml

Tramadol 100 Heumann Amp.

Injektionslösung mit 100 mg Tramadolhydrochlorid/2 ml

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Tramadol 50 Heumann

1 Hartkapsel enthält:
Tramadolhydrochlorid 50 mg.

Tramadol Heumann Tropfen

1 ml Lösung enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Unter Verwendung einer geeigneten Tropfvorrichtung ergibt 1 ml Lösung 40 Tropfen, d. h. 1 Tropfen enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Dieses Arzneimittel enthält 19,4 Vol.-% Ethanol.

Tramadol Heumann Tropfen enthalten 200 mg Sucrose.

Tramadol 50 Heumann Amp.

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält:
Tramadolhydrochlorid 50 mg.

Tramadol 100 Heumann Amp.

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält:
Tramadolhydrochlorid 100 mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tramadol 50 Heumann

Hartkapsel

Tramadol Heumann Tropfen

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Tramadol 50 Heumann Amp.

Injektionslösung

Tramadol 100 Heumann Amp.

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Tramadol Heumann sollte an die Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzstillung ausreichende Dosis gewählt werden.

Tramadol 50 Heumann

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene nehmen bei mäßig starken Schmerzen als Einzeldosis 1 Hartkapsel Tramadol 50 Heumann (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid) ein. Tritt innerhalb von 30 bis 60 Mi-

nuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, wird eine zweite Hartkapsel eingenommen.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 2 Hartkapseln Tramadol 50 Heumann (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) eingenommen.

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 8 Stunden an. Im Allgemeinen brauchen Tagesdosen von 8 Kapseln Tramadol 50 Heumann (entsprechend 400 mg Tramadolhydrochlorid) nicht überschritten zu werden. Bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen können jedoch auch deutlich höhere Tagesdosen erforderlich sein. Gegebenenfalls ist auf geeignetere Darreichungsformen auszuweichen.

Kinder

Tramadol 50 Heumann ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 25 kg Körpergewicht bestimmt und lässt in der Regel für Kinder unter 12 Jahren keine individuelle Dosierung zu. Daher sollte auf geeignetere Darreichungsformen ausgewichen werden.

Tramadol Heumann Tropfen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene nehmen bei mäßig starken Schmerzen als Einzeldosis 20 Tropfen Tramadol Heumann Tropfen (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid) ein. Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, werden weitere 20 Tropfen eingenommen.

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

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

Kinder

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren erhalten als Einzeldosis 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht.

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

Alter	Körpergewicht	Tropfenzahl	entspricht mg Tramadolhydrochlorid
1 Jahr	10 kg	4–8	10–20
3 Jahre	15 kg	6–12	15–30
6 Jahre	20 kg	8–16	20–40
9 Jahre	30 kg	12–24	30–60
11 Jahre	45 kg	18–36	45–90

Tramadol 50 Heumann Amp., Tramadol 100 Heumann Amp.

Bei mäßig starken Schmerzen erhalten Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren als Einzeldosis 1 ml Tramadol Heumann Amp. (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid). Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, wird nochmals 1 ml gegeben.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 2 ml Tramadol Heumann Amp. (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) verabreicht.

Zur Behandlung starker Schmerzen nach Operationen können im On-Demand-Verfahren in den ersten Stunden auch höhere Dosen erforderlich sein. Der Bedarf über 24 Stunden liegt im Allgemeinen nicht höher als bei üblicher Gabe.

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

Dosierung bei Kindern

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren erhalten als Einzeldosis 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht.

Hierfür wird Tramadol Heumann Amp. zur exakteren Dosierung mit Aqua ad iniectiones verdünnt. Die folgende Übersicht zeigt, welche Konzentrationen dabei erreicht werden (1 ml Injektionslösung Tramadol Heumann Amp. enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid):

für Tramadol 50 Heumann Amp.	für Tramadol 100 Heumann Amp.	als Konzentration
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Beispiel

Bei einem 27 kg schweren Kind gibt man eine Dosierung von 1,5 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht. Man benötigt hierfür 40,5 mg Tramadolhydrochlorid. Also verdünnt man 1 ml Tramadol Heumann Amp. 50 mg Injektionslösung mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke. Es ergibt sich eine Konzentration von 10 mg Tramadolhydrochlorid pro ml. Von der verdünnten Lösung werden anschließend 4 ml (ca. 40 mg Tramadolhydrochlorid) verabreicht.

Tramadol Heumann, allgemein

Hinweis

Die empfohlenen Dosierungen sind Richtwerte. Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist

Tramadol Heumann

der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

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.

Art und Dauer der Anwendung

Tramadol 50 Heumann

Kapseln unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Tramadol Heumann Tropfen

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

Tramadol 50 Heumann Amp., Tramadol 100 Heumann Amp.

Tramadol Heumann Amp. wird intravenös, intramuskulär oder subkutan injiziert. Die intravenöse Gabe erfolgt langsam mit 1 ml Tramadol 50 Heumann Amp. bzw. Tramadol 100 Heumann Amp. (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid) pro Minute.

Tramadol Heumann allgemein

Tramadol Heumann darf nicht länger gegeben werden, als therapeutisch unbedingt notwendig ist. Wenn eine länger dauernde Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte regelmäßig und in kurzen Abständen überprüft werden (ggf. durch Anwendungspausen), ob und in welcher Dosis Tramadol Heumann weiter gegeben werden muss.

4.3 Gegenanzeigen

Tramadol Heumann darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der sonstigen Bestandteile,
- akuten Vergiftungen durch Alkohol, Schlafmittel, Analgetika, Opiode und Psychopharmaka,
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“),
- Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Tramadol Heumann darf nicht zur Drogen-substitution angewendet werden.

Tramadol 50 Heumann zusätzlich

Tramadol 50 Heumann Hartkapseln sind nicht für die Verwendung bei Kindern unter 25 kg Körpergewicht bestimmt.

Tramadol Heumann Tropfen, Tramadol 50 Heumann Amp., Tramadol 100 Heumann Amp. zusätzlich

Tramadol Heumann Tropfen, Tramadol 50 Heumann Amp. und Tramadol 100 Heumann Amp. sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter einem Jahr bestimmt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol Heumann darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter 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.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll Tramadol Heumann 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 Tramadol) hinausgehen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen, kann Tramadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). 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 Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol Heumann nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

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

Tramadol Heumann Tropfen

Dieses Arzneimittel enthält 19,4 Vol.-% Alkohol.

Hinweis für Diabetiker

1 ml Lösung (40 Tropfen) Tramadol Heumann Tropfen enthält 200 mg Sucrose, entsprechend 0,016 Broteinheiten.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltose-Mangel sollten Tramadol Heumann Tropfen nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation 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.

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 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.

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

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

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

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

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird zum Teil durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und die ver-

stärkte Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Studien steigerte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT₃-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-HT₃-Antagonisten in gleicher Weise mit Tramadol interagieren.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Soweit in der Schwangerschaft eine Schmerzbehandlung mit Opioiden angezeigt ist, ist die Anwendung auf die Gabe von Einzeldosen zu beschränken. Eine chronische Anwendung von Tramadol ist in der gesamten Schwangerschaft zu vermeiden, da Tramadol die Plazenta passiert und aufgrund der Gewöhnung des Kindes an Tramadol 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 kommen, die aber in der Regel klinisch nicht bedeutsam sind.

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

Tramadol kann 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 Präparatwechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, und insbesondere im Zusammenhang 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 Tramadol auftreten, sind Übelkeit und Schwindel, die häufiger als bei 1 von 10 Patienten auftreten.

Herzerkrankungen

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

Selten: Bradykardie (Verlangsamung der Herzfrequenz), Blutdruckanstieg.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel.

Häufig: Kopfschmerz, Benommenheit.

Selten: Appetitveränderungen, Parästhesien, Zittern, Verminderung der Atmung, epileptiforme Krampfanfälle.

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

Epileptiforme Krampfanfälle traten überwiegend nach Anwendung hoher Tramadol-Dosierungen auf oder nach gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, welche selbst krampflösend wirken können oder die Krampfschwelle erniedrigen.

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommene Sicht.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen, bzw. verminderte Diurese.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Verminderte Muskelkraft.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Allergische Reaktionen (z. B. Atemnot, „pfeifende“ Atemgeräusche, Hautschwellungen) und Schockreaktionen (plötzliches Kreislaufversagen) sind

in sehr seltenen Fällen aufgetreten.

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhte Transaminasen.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen und Alpträume.

Psychische Beschwerden können nach einer Behandlung mit Tramadol 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 (Veränderung der Sinneswahrnehmung und des Erkennens, was zu Fehlern im Entscheidungsverhalten führen kann) handeln.

Eine Abhängigkeit kann sich einstellen.

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 zu rechnen.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum Freihalten der Atemwege (Aspiration), Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik, Magenentleerung durch Erbrechen (wacher Patient) oder Magenspülung.

Als Antidot bei Atemdepression Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam i. v. angewendet werden.

Tramadol ist nur gering dialysierbar. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol nicht geeignet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Opiode

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

Tramadol Heumann

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

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 ummetabolisiert 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.

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).

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

Tramadol wird beim Menschen im Wesentlichen durch N- und O-Desmethylierung sowie durch Konjugation der O-Desmethylierungsprodukte 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 Metabolite 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 (range 5,4–9,6 h) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.

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 Metabolite 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.

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

In einigen In-vitro-Testsystemen wurden Hinweise auf mutagene Effekte gesehen. In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf mutagene Effekte. Tramadol ist nach vorliegendem Erkenntnismaterial als nicht-mutagene Substanz einzustufen.

Studien zum tumorerezeugenden Potential 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 Lungentumore 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

Tramadol 50 Heumann

Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, Gelatine, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, gereinigtes Wasser; Farbstoff: Titandioxid E 171.

Tramadol Heumann Tropfen

Sucrose, gereinigtes Wasser, Ethanol, Propylenglycol, Kaliumsorbat, Polysorbat 80, Pfefferminzöl.

Tramadol 50 Heumann Amp.

Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke.

Tramadol 100 Heumann Amp.

Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Tramadol 50 Heumann, Tramadol Heumann Tropfen

Nicht zutreffend.

Tramadol 50 Heumann Amp., Tramadol 100 Heumann Amp.

Tramadol Injektionslösung hat sich als inkompatibel erwiesen mit Injektionslösungen von:

- Diclofenac,
- Indometacin,
- Phenylbutazon,
- Diazepam,
- Flunitrazepam,
- Midazolam,
- Glyceroltrinitrat.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tramadol Heumann Tropfen, Tramadol 50 Heumann Amp., Tramadol 100 Heumann Amp.

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Tramadol 50 Heumann

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Tramadol Heumann Tropfen

Nach Anbruch sind Tramadol Heumann Tropfen 6 Monate haltbar.

Tramadol 50 Heumann Amp., Tramadol 100 Heumann Amp. zusätzlich:

Tramadol Heumann Amp. muss vor und während der Anwendung klar und farblos sein. Bei Trübungen oder Verfärbungen ist Tramadol Heumann Amp. nicht mehr anzuwenden.

Die Haltbarkeit nach Zumischung zu Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glucose-Lösung 5 % beträgt maximal 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischungen sollten immer frisch, d. h. erst kurz vor Anwendung, zubereitet werden.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tramadol 50 Heumann, Tramadol 50 Heumann Amp., Tramadol 100 Heumann Amp.

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Tramadol Heumann Tropfen

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tramadol 50 Heumann

Alu/PVC-Blister

Originalpackungen mit 10 [N 1](#), 30 [N 2](#)

und 50 [N 3](#) Hartkapseln

Klinikpackung (gebündelt) mit 250 (5 × 50) Hartkapseln

Tramadol Heumann Tropfen

Braune Glasflaschen mit Tropfer aus PE und Deckel aus PP

Originalpackungen mit 10 ml [N 1](#), 20 ml,

30 ml (1 × 30 ml oder 3 × 10 ml), 50 ml [N 2](#)

und 100 ml (2 × 50 ml) [N 3](#) Lösung

Klinikpackung (gebündelt) mit 500 ml (10 × 50 ml) Lösung

Tramadol 50 Heumann Amp.

Glasampullen

Originalpackungen mit 5 [N 1](#) Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Klinikpackung (gebündelt) mit 50 (10 × 5) Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Tramadol 100 Heumann Amp.

Glasampullen
Originalpackungen mit 5 **N1**, 10 **N2** und
20 **N3** Ampullen zu je 2 ml Injektionslö-
sung
Klinikpackung mit 100 (5 x 20) Ampullen zu
je 2 ml Injektionslösung

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassungen**HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
norispharm GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Tramadol 50 Heumann
25538.00.00

Tramadol Heumann Tropfen
25530.00.00

Tramadol 50 Heumann Amp.
25530.01.02

Tramadol 100 Heumann Amp.
25530.00.02

**9. Datum der Erteilung der Zulassungen/
Verlängerung der Zulassungen**

Tramadol 50 Heumann
28.02.1995/28.02.2000

Tramadol Heumann Tropfen
28.02.1995/28.02.2000

Tramadol 50 Heumann Amp.
28.02.1995/28.02.2000

Tramadol 100 Heumann Amp.
15.06.1995/28.02.2000

10. Stand der Information

10/2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin