

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln
Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten
Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten
Jede Brausetablette enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen
1 ml Lösung enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Unter Verwendung einer geeigneten Tropfvorrichtung (Flasche mit Tropfaufsatz) ergibt 1 ml Lösung 40 Tropfen, d. h. 1 Tropfen **Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen** enthält circa 2,5 mg Tramadolhydrochlorid. Unter Verwendung einer geeigneten Dosierpumpe (Flasche mit Dosierpumpe) ergibt 1 ml Lösung 8 Hube, d. h. 1 Hub **Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen** enthält circa 12,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln
Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten
Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Aspartam und Natriumverbindungen

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln
Hartkapsel
Hartkapsel mit grünem Oberteil und orange-farbigem Unterteil.

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten
Brausetablette
Weiße, runde Brausetablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen
Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerz-

stillung ausreichende Dosis gewählt werden. Soweit nicht anders verordnet, soll Tramadol wie folgt dosiert werden:

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln und Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Bei mäßig starken Schmerzen 50 mg Tramadolhydrochlorid (entsprechend 1 Hartkapsel **Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln** oder 1 Brausetablette **Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten**). Tritt innerhalb 30–60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, kann eine 2. Hartkapsel oder Brausetablette eingenommen werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 100 mg Tramadolhydrochlorid (entsprechend 2 Hartkapseln **Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln** oder 2 Brausetabletten **Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten**) eingenommen.

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

Kinder

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln und Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 25 kg Körpergewicht bestimmt und lassen in der Regel für Kinder unter 12 Jahren keine individuelle Dosierung zu. Daher sollte auf geeignetere Darreichungsformen ausgewichen werden.

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Bei mäßig starken Schmerzen als Einzeldosis 20 Tropfen (Flasche mit Tropfaufsatz) bzw. 4 Hube (Flasche mit Dosierpumpe) **Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen** (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid). Tritt innerhalb 30–60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, kann eine 2. Einzeldosis eingenommen werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 40 Tropfen (Flasche mit Tropfaufsatz) bzw. 8 Hube (Flasche mit Dosierpumpe) **Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen** (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) eingenommen.

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4–8 Stunden an. Im Allgemeinen brauchen Tagesdosen von 160 Tropfen bzw. 32 Hube (entsprechend 400 mg Tramadolhydrochlorid) nicht überschritten zu werden. Bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen können jedoch auch deutlich höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder

Kinder im Alter von 1–12 Jahren erhalten als Einzeldosis 1–2 mg Tramadolhydrochlorid/kg KG.

In der nachfolgenden Tabelle sind typische Beispiele für die jeweiligen Altersstufen aufgeführt (1 Tropfen **Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen** enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid):

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

Betrifft nur die Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Flasche mit Dosierpumpe):

1 Hub der Dosierpumpe entspricht 5 Tropfen = 12,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Alle Darreichungsformen

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. Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Art und Dauer der Anwendung

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

Die Hartkapseln sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit – unabhängig von den Mahlzeiten – einzunehmen.

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten

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

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

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

Alle Darreichungsformen

Tramadol sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Trama-

dol erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

4.3 Gegenanzeigen

Tramadol-ratiopharm® darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der sonstigen Bestandteile
- akuten 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

Tramadol darf nicht zur Drogensubstitution angewendet werden.

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln und *Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten* sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 25 kg Körpergewicht bestimmt (siehe Abschnitt 4.2).

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr bestimmt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol darf 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

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 Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

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

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Tramadol-ratiopharm 50 mg Hartkapseln* nicht einnehmen.

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten

Eine Brausetablette *Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten* enthält 10 mg Aspartam als Quelle für Phenylalanin (entsprechend 5,6 mg/Brausetablette) und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Eine Brausetablette *Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten* enthält 9,30 mmol (214 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Tramadol-ratiopharm 50 mg Brausetabletten* 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 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-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.

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (z. B. *Buprenorphin*, *Nalbuphin*, *Pentazocin*) und Tramadol ist nicht empfehlenswert, da die theoretische Mög-

lichkeit 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 (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 °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.

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

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 Tramadol 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.

Geburtsvorgang

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 ange-

wendet werden. Bei einer einmaligen Gabe von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tramadol kann auch bei bestimmungsge-
mäßigem Gebrauch durch Benommenheit
und verschwommenes Sehen das Reak-
tionsvermögen so weit verändern, dass die
Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßen-
verkehr, 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 ande-
ren zentral wirkenden Arzneimitteln und ins-
besondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit
gemäß folgender Definition geordnet:

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 wäh-
rend der Behandlung mit Tramadol auftreten,
sind Übelkeit und Schwindel, die häufiger
als bei 1 von 10 Patienten auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Verwirrtheit,
Schlafstörungen und Alpträu-
me.

Psychische Beschwerden können nach
einer Behandlung mit Tramadol auftreten,
wobei ihre Intensität und ihr Wesen indivi-
duell unterschiedlich in Erscheinung treten
(je nach Persönlichkeit und Dauer der An-
wendung). Hierbei kann es sich um Stim-
mungsveränderungen (meist gehobene, ge-
legentlich auch gereizte Stimmung), Verän-
derungen der Aktivität (meist Dämpfung,
gelegentlich Steigerung) und Veränderungen
der kognitiven und sensorischen Leistungs-
fähigkeit (Veränderung der Sinneswahrneh-
mung 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: Appetitveränderungen, Par-
ästhesien, Zittern, Verminde-
rung der Atmung, epilepti-
forme Krampfanfälle.

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

Epileptiforme Krampfanfälle traten überwie-
gend 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

Herzkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislauf-
regulation (Herzklopfen, er-
höhter Herzschlag, Schwä-
cheanfälle und Kreislaufzu-
sammenbruch). Diese Ne-
benwirkungen können ins-
besondere bei aufrechter
Körperhaltung und körper-
licher Belastung auftreten.

Selten: Bradykardie (Verlangsamung
der Herzfrequenz), Blutdruck-
anstieg.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen, Verstopfung,
Mundtrockenheit.
Gelegentlich: Brechreiz, Durchfall, Magen-
beschwerden (z. B. Magen-
druck, Völlegefühl).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhte Transaminase-Werte

Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Verminderte Muskelkraft

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen, bzw. ver-
minderte Diurese

Allgemeine Erkrankungen

Selten: Allergische Reaktionen (z. B.
Atemnot, „pfeifende“ Atemge-
räusche, Hautschwellungen)
und Schockreaktionen (plötz-
liches Kreislaufversagen) sind
in sehr seltenen Fällen auf-
getreten.

Wird Tramadol über einen längeren Zeit-
raum angewendet, kann sich Abhängigkeit
einstellen, wenn auch das Risiko gering ist.
Nach Absetzen der Medikation, können Ent-
zugsreaktionen auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige
von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,
jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung
dem Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tra-
madol eine Symptomatik wie bei anderen
zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu
erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Er-
brechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstö-
rungen bis komatösem Zustand, Krämpfen
und Atemdepression bis Atemlähmung zu
rechnen.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum
Freihalten der Atemwege (Aspiration!), Auf-
rechterhaltung von Atmung und Kreislauf je
nach Symptomatik. Als Antidot bei Atem-
depression Naloxon. Bei Krämpfen war in
tierexperimentellen Untersuchungen Nalo-
xon wirkungslos. Hier sollte Diazepam i. v.
angewendet werden.

Tramadol ist nur gering dialysabel. Aus
diesem Grund sind Hämodialyse oder Hä-
mofiltration allein zur Behandlung der akuten
Intoxikation mit Tramadol nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Analgetikum, Opioid
ATC-Code: N02AX02

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-
Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner
Agonist an μ -, δ - und κ -Opioid-Rezeptoren
mit größerer Affinität an μ -Rezeptoren. An-
dere Mechanismen, die zu seiner analge-
tischen Wirkung beitragen, sind die Hem-
mung 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
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 Bioverfügbar-
keit liegt im Mittel bei ca. 70 %, unabhängig
von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Der
Unterschied zwischen resorbiertem und un-
metabolisiertem verfügbarem Tramadol dürfte
durch einen nur geringen First-pass-Stoff-
wechsel 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 ± 90 ng/ml und nach gleicher Dosis als
feste orale Form nach 2 h $C_{max} = 280 \pm$
 49 ng/ml. Tramadol besitzt eine hohe Ge-

webeaffinität ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ 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 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 (range 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.

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung stellt sich auf 90 % der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis. Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminationshalbwertszeiten von $13,3 \pm 4,9$ 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 tumor erzeugenden Potential von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine substanzbedingt erhöhte Tumorzinzidenz. 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 KG/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 KG/Tag) eine geringere Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg KG maternal-toxische Effekte sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

Gelatine, Lactose-Monohydrat, Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Indigocarmin, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid, Eisenoxidhydrat, Eisen(II,III)-oxid.

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten

Lactose-Monohydrat, Citronensäure, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumsulfat, Macrogol 6000, Povidon K25, Dimeticon, Hochdisperses Siliciumdioxid, α -Hydro- ω -(octadecyloxy)-poly(oxyethylen)-5, Sorbinsäure (Ph. Eur.), Natriumcyclamat, Aspartam, Orangen-Aroma.

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

Gereinigtes Wasser, Glycerol, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.), Saccharin-Natrium, Natriumcyclamat, Pfefferminzöl, Sahne-Aroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

5 Jahre

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

3 Jahre

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

Nicht über 30 °C lagern.

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten

In der Originalverpackung aufbewahren. Das Tablettenbehältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nicht über 25 °C lagern.

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

Packung mit 10 Hartkapseln in Blisterpackung
 Packung mit 30 Hartkapseln in Blisterpackung
 Packung mit 50 Hartkapseln in Blisterpackung

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten

Packung mit 10 Brausetabletten in Tablettenbehältnis
 Packung mit 30 Brausetabletten in Tablettenbehältnis
 Packung mit 50 Brausetabletten in Tablettenbehältnis

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

Packung mit 10 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung in Flasche mit Tropfaufsatz
 Packung mit 30 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung in Flasche mit Tropfaufsatz
 Packung mit 50 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung in Flasche mit Tropfaufsatz
 Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung in Flasche mit Dosierpumpe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

31518.00.00

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brausetabletten

31375.00.00

Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml Tropfen

31467.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Tramadol-ratiopharm® 50 mg Hartkapseln

Datum der Erteilung der Zulassung:
 9. Oktober 1995

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 28. Mai 2003

*Tramadol-ratiopharm® 50 mg Brause-
tabletten*

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. Oktober 1995

Datum der Verlängerung der Zulassung:
28. Mai 2003

*Tramadol-ratiopharm® 100 mg/ml
Tropfen*

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. Oktober 1995

Datum der Verlängerung der Zulassung:
28. Mai 2003

10. STAND DER INFORMATION

September 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt