

Tramundin® 50 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramundin® 50 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid

2. QUANTITATIVE UND QUALITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid sowie

sonstige Bestandteile:

1 Filmtablette enthält 55,68 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde Filmtablette mit Bruchrille.

Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

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 Schmerzlinderung ausreichende Dosis gewählt werden.

Soweit nicht anders verordnet, sollen Tramundin® 50 mg Filmtabletten wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Bei mäßig starken Schmerzen 1 Filmtablette Tramundin® 50 mg (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid). Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine Schmerzlinderung ein, kann eine zweite Filmtablette eingenommen werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 2 Filmtabletten Tramundin® 50 mg (entsprechend 100 mg Tramadolhydrochlorid) eingenommen.

Die Filmtabletten können mit Hilfe der Bruchrille in zwei gleich große Hälften geteilt werden, sofern die gewünschte Dosierung dies erfordert.

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4–8 Stunden an. Tagesdosen von 8 Filmtabletten (entsprechend 400 mg Tramadolhydrochlorid) sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

Geriatrische 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.

Kinder

Tramundin® 50 mg Filmtabletten 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.

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

Die Filmtabletten sind unzerkaut und unzerkleinert mit ausreichend Flüssigkeit unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen.

Tramundin® 50 mg Filmtabletten sollten auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramundin® 50 mg Filmtabletten 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

Tramundin® 50 mg Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der sonstigen Bestandteile von Tramundin® 50 mg Filmtabletten,
- 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 *Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen*),
- Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Tramundin® 50 mg Filmtabletten dürfen nicht zur Drogensubstitution angewendet werden.

Tramundin® 50 mg Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 25 kg Körpergewicht bestimmt (siehe auch Abschnitt 4.2 *Dosierung, Art und Dauer der Anwendung*).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramundin® 50 mg Filmtabletten dürfen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorichtsmaßnahmen 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 schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung soll Tramadol nicht gegeben 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 *Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen*). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

Bei längerfristiger Anwendung von Tramundin® 50 mg Filmtabletten kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die chronische Anwendung von Tramundin® 50 mg Filmtabletten kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Tramadol nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Tramadol besitzt ähnlich wie andere starke Opiode ein Missbrauchspotential und eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich entwickeln. Daher ist Tramundin® 50 mg Filmtabletten bei anamnestischem Alkohol-, Drogen oder Arzneimittelmisbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Tramundin® 50 mg Filmtabletten eignen sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose: Patienten mit der seltenen, erblich bedingten Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose/Galactose-Malabsorptionssyndrom sollten Tramundin® 50 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Vorbehandlung mit MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen gesehen worden, die

Tramundin® 50 mg Filmtabletten



Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislaufunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Tramundin® 50 mg Filmtabletten nicht auszuschließen. Daher darf Tramadol nicht mit MAO-Hemmstoffen kombiniert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramundin® 50 mg Filmtabletten 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 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 serotoninergen 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 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) sollten Patienten sorgfältig überwacht werden, da bei einigen verminderte Quick-Werte und Ekchymosen beobachtet wurden.

In einer begrenzten Anzahl von Studien steigerte die prä- und postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron den Tramadol-Bedarf bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.

CYP3A4-hemmende Substanzen, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl

den Metabolismus von Tramadol (N-Desmethylierung) als auch möglicherweise des aktiven O-desmethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tramadol passiert die Plazenta.

Zur chronischen Anwendung von Tramadol in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Die wiederholte Gabe von Tramadol kann zur Gewöhnung des ungeborenen Kindes an Tramadol und infolgedessen nach der Geburt zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen. Deshalb sollte Tramundin® 50 mg Filmtabletten nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

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.

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

Tramundin® 50 mg Filmtabletten können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Benommenheit und Verschwommensehen 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

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Tramundin® 50 mg Filmtabletten auftreten, sind Übelkeit und Schwindel, die häufiger als bei 1 von 10 Patienten auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen (z.B. Atemnot, „pfeifende Atemgeräusche“, Angioödem), anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Verwirrheitszustände, Schlafstörungen, Alpträume

Psychische Beschwerden können nach einer Behandlung mit Tramundin® 50 mg Filmtabletten 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.

Erkrankung des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindelgefühl
Häufig: Kopfschmerz, Benommenheit
Selten: Appetitveränderungen, Parästhesien, Tremor, Atemdepression, Konvulsionen

Werden die empfohlenen Arzneimengen überschritten oder gleichzeitig andere Arzneimittel angewendet, die dämpfend auf das Gehirn wirken, kann eine Atemdepression auftreten. 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: verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen

Selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Blutdruckabfall, Palpitationen, Tachykardie und Kreislaufkollaps). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei aufrechter Körperhaltung und körperlicher Belastung auftreten.

Selten: Blutdruckerhöhung

Erkrankungen der Atemwege des Brust- und Mediastinums

Selten: Dyspnoe, „pfeifende“ Atemgeräusche

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit
Gelegentlich: Brechreiz, Durchfall, Magenbeschwerden (z.B. abdominale Beschwerden, Bauchaufgetrieben)



Tramundin® 50 mg Filmtabletten

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen
Gelegentlich: Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, Ausschlag, Flush)
Selten: Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen, bzw. verminderte Diurese

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie

Wird Tramundin® 50 mg Filmtabletten über einen längeren Zeitraum angewendet, kann sich eine körperliche Abhängigkeit einstellen, wenn auch das Risiko gering ist. Nach Absetzen der Medikation können Entzugsreaktionen auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Zusätzlich wurden in sehr seltenen Fällen nach Absetzen Panikanfälle, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und andere zentralnervöse Symptome beobachtet.

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, 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 zum Freihalten der Atemwege (Aspiration!) sowie zur 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 dialysierbar. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramundin® 50 mg Filmtabletten nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioid

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 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 unmetabolisiert verfügbarem Tramadol dürfte durch einen nur geringen First-Pass-Stoffwechsel zu erklären sein. Der First-Pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe maximal 30 %.

Nach oraler Applikation (100 mg) einer Lösung beträgt die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach 1,2 Stunden 309 ± 90 ng/ml. Nach oraler Applikation der gleichen Dosis in fester Form ist die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 280 ± 49 ng/ml nach zwei Stunden erreicht.

Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20 %. Tramadol besitzt eine hohe Gewebefaffinität ($V_{d/\beta} = 203 \pm 40$ l).

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).

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.

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ beträgt etwa 6 h. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert sein. Die kumulative renale Ausscheidung von Tramadol und seiner Metabolite beträgt 90 %. Bei eingeschränkter Leber- bzw. 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 analgetische Wirkung ist dosisabhängig mit großen Abweichungen im Einzelfall. Analgetisch wirksam ist in der Regel eine Serumkonzentration zwischen 100 und 300 ng/ml.

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 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

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat,
Povidon K25,
Crospovidon,
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich],
mikrokristalline Cellulose.

Tramundin® 50 mg Filmtabletten



Filmüberzug:

Hypromellose,
Lactose-Monohydrat,
Macrogol 4000,
Talkum,
Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackungsart: Weiße opaque PVC/
PVDC-Durchdrückpackung mit Aluminium-
folie.

Packungsgröße: 50 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg
Telefon: (0 64 31) 701-0
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

8. ZULASSUNGSNUMMER

6391213.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung –
07/08/1997

Datum der Verlängerung der Zulassung –
23/05/2003

10. STAND DER INFORMATION

10/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Angaben

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- Gebührenfreie Info-Line: (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: medinfo@mundipharma.de
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin