

1. Bezeichnung des Arzneimittels

TRAMADOL 50 MG-ROTEXMEDICA
TRAMADOL 100 MG-ROTEXMEDICA

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

TRAMADOL 50 MG-ROTEXMEDICA:
1 Ampulle zu 1 ml enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

TRAMADOL 100 MG-ROTEXMEDICA:
1 Ampulle zu 2 ml enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Opioid-Analgetikum

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung sollte der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Generell sollte die niedrigste zur Schmerztstillung ausreichende Dosis gewählt werden.

Soweit nicht anders verordnet, soll TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA wie folgt dosiert werden:

Bei mäßig starken Schmerzen erhalten Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre als Einzeldosis 1 ml TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA (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 50/100 MG-ROTEXMEDICA (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 4–8 Stunden an. Im allgemeinen brauchen Tagesdosen von 8 ml TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA (entsprechend 400 mg Tramadolhydrochlorid) nicht überschritten zu werden. Bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen können jedoch auch deutlich höhere Dosen erforderlich sein.

Dosierung bei Kindern

Hierfür wird TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA mit Aqua ad iniectiones verdünnt zur exakten Dosierung. Die folgen-

Tramadol 50/100 mg-Rotexmedica (enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid je ml)	plus Aqua ad iniectiones	ergibt als Konzentration
1 ml (2 ml)	1 ml (2 ml)	25,0 mg/ml
1 ml (2 ml)	2 ml (4 ml)	16,7 mg/ml
1 ml (2 ml)	3 ml (6 ml)	12,5 mg/ml
1 ml (2 ml)	4 ml (8 ml)	10,0 mg/ml
1 ml (2 ml)	5 ml (10 ml)	8,3 mg/ml
1 ml (2 ml)	6 ml (12 ml)	7,1 mg/ml
1 ml (2 ml)	7 ml (14 ml)	6,3 mg/ml
1 ml (2 ml)	8 ml (16 ml)	5,6 mg/ml
1 ml (2 ml)	9 ml (18 ml)	5,0 mg/ml

de Übersicht zeigt, welche Konzentrationen dabei erreicht werden (1 ml Injektionslösung TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid):

Siehe Tabelle

Beispiel: Bei einem 27 kg schweren Kind möchte man eine Dosierung von 1,5 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht geben. Man benötigt hierfür 40,5 mg Tramadolhydrochlorid. Also verdünnt man 1 ml TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA 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 (40 mg Tramadolhydrochlorid) verabreicht.

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.

Bei akuten Schmerzen wird TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA nur einmal oder wenige Male appliziert, so dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. An Patienten mit schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz sollte TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA nicht verabreicht werden. In weniger schweren Fällen sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Betracht gezogen werden.

Da Tramadolhydrochlorid nur in sehr geringem Maße über Dialyse und Hämofiltration ausgeschieden wird, ist eine anschließende Verabreichung von TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA zur Aufrechterhaltung der Schmerzfähigkeit in der Regel nicht notwendig.

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 50/100 MG-ROTEXMEDICA wird intravenös, intramuskulär oder subkutan injiziert. Die intravenöse Gabe erfolgt langsam mit 1 ml TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid) pro Minute.

Auch die intravenöse Infusion von TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA kann nach Verdünnen mit kompatiblen Infusionslösungen, insbesondere Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glukose-Lösung 5 % erfolgen.

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA 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 50/100 MG-ROTEXMEDICA weiter gegeben werden kann.

4.3 Gegenanzeigen

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der Hilfsstoffe,
- akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika, Opioiden und Psychopharmaka,
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe „Wechselwirkungen“),
- Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA darf nicht zur Drogensubstitution angewendet werden.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Schock,

- 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 (s. „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 50/100 MG-ROTEXMEDICA nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA ist nicht für die Verwendung bei Kindern unter 1 Jahr bestimmt.

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA enthält Natrium, je 1 ml aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer) Diät.

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 50/100 MG-ROTEXMEDICA nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA 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 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 Coumarin-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 und Wiederaufnahme Noradrenalin und die verstärkte Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Studien steigert die prä- und 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 wie 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 ange-

zeigt ist, ist die Anwendung auf die Gabe von Einzeldosen zu beschränken. Eine chronische Anwendung von TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA 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.

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 das Bedienen von Maschinen

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA 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 Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA auftreten, sind Übelkeit und Schwindel, die häufiger als bei 1 von 10 Patienten auftreten.

Herz-Kreislauf-System:

Gelegentlich ($\leq 1\%$, $> 0,01\%$) Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, erhöhter Herzschlag, Schwächeanfälle und Kreislaufzusammenbruch). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei aufrechter Körperhaltung und körperlicher Belastung auftreten.

Selten ($\leq 0,1\%$, $> 0,01\%$) Bradykardie (Verlangsamung der Herzfrequenz), Blutdruckanstieg.

Zentrales Nervensystem:

Sehr häufig ($\geq 10\%$): Schwindel.

Häufig ($\leq 10\%$, $> 1\%$) Kopfschmerz, Benommenheit.

Selten ($\leq 0,1\%$, $> 0,01\%$): Appetitveränderungen, Paraesthesien, Zittern, Verminderung der Atmung, epileptiforme Krampfanfälle.

Werden die empfohlenen Arzneimengen 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 Anwendung von Medikamenten, welche selbst krampfauslösend wirken können oder die Krampfschwelle erniedrigen.

Psyche:

Selten ($\leq 0,1\%$, $> 0,01\%$): Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen und Alpträume.

Psychische Beschwerden können nach einer Behandlung mit TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA 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.

Sinnesorgane:

Selten ($\leq 0,1\%$, $> 0,01\%$): Verschwommene Sicht.

Atmungsorgane:

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.

Magen-Darm-Trakt:

Sehr häufig ($\geq 10\%$): Übelkeit.

Häufig ($\leq 10\%$, $> 1\%$): Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit.

Gelegentlich ($\leq 1\%$, $> 0,1\%$): Brechreiz, Durchfall, Magenbeschwerden (z. B. Magendruck, Völlegefühl).

Haut und Hautanhangsorgane:

Häufig ($\leq 10\%$, $> 1\%$): Schwitzen.

Gelegentlich ($\leq 1\%$, $> 0,1\%$): Hauterscheinungen (z. B. Juckreiz, Ausschlag, Flush).

Bewegungsapparat:

Selten ($\leq 0,1\%$, $> 0,01\%$): verminderte Muskelkraft.

Leber, Galle:

Sehr selten ($\leq 0,01\%$): erhöhte Transaminasen.

Niere:

Selten ($\leq 0,1\%$, $> 0,01\%$): Miktionsstörungen, bzw. verminderte Diurese.

Gesamtbefinden:

Selten ($\leq 0,1\%$, $> 0,01\%$): Allergische Reaktionen (z. B. Atemnot, „pfeifende“ Atemgeräusche, Hautschwellungen) und Schockreaktionen (plötzliches Kreislaufversagen) sind in sehr seltenen Fällen aufgetreten.

Wird TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA über einen längeren Zeitraum angewendet, kann sich Abhängigkeit einstellen, wenn auch das Risiko gering ist. Nach Absetzen der Medikation, können Entzugsreaktionen auftreten (siehe „Auswirkungen“).

wenn die Behandlung mit TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA abgebrochen wird“).

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 zu rechnen.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum 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 TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA nicht geeignet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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-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 Gewebeeaffinität ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ 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 $t_{1/2,B}$ 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-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 $t_{1/2,B}$ (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 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) betragen 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 substanzbedingt erhöhte Tumorzinzen. 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 Sonstige Bestandteile

Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff (Schutzgas).

6.2 Inkompatibilitäten

TRAMADOL 50/100 MG-ROTEXMEDICA hat sich als inkompatibel erwiesen mit Injektionslösungen von:

Diclofenac, Diltiazem, Flunitrazepam, Glyceroltrinitrat, Indometacin, Midazolam, Phenylbutazon.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 3 Jahre.

Die Haltbarkeit nach Verdünnen mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glucose Lösung 5 % beträgt 24 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur. Die Verdünnung sollte immer erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

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

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine Angaben vorgesehen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TRAMADOL 50 MG-ROTEXMEDICA

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung **N 1**

Originalpackung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung **N 2**

TRAMADOL 100 MG-ROTEXMEDICA

Originalpackung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung **N 1**

Originalpackung mit 10 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung **N 2**

Originalpackung mit 20 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung **N 3**

Klinikpackung mit 100 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

ROTEXMEDICA GMBH ARZNEIMITTEL-WERK

Bunsenstr. 4 • 22946 Trittau
Tel.: 04154/862-0
Fax: 04154/862-155

8. Zulassungsnummer

TRAMADOL 50 MG-ROTEXMEDICA:
38449.00.00

TRAMADOL 100 MG-ROTEXMEDICA:
38543.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

TRAMADOL 50 MG-ROTEXMEDICA:
12.03.1997/13.06.2002

TRAMADOL 100 MG-ROTEXMEDICA:
17.03.1997/13.06.2002

10. Stand der Information

Juni 2015

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt