

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRAVEX ONE 150 mg/200 mg/300 mg/
400 mg
Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Retardtablette TRAVEX ONE 150 mg enthält 150 mg Tramadolhydrochlorid.
Eine Retardtablette TRAVEX ONE 200 mg enthält 200 mg Tramadolhydrochlorid.
Eine Retardtablette TRAVEX ONE 300 mg enthält 300 mg Tramadolhydrochlorid.
Eine Retardtablette TRAVEX ONE 400 mg enthält 400 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil:

Eine Retardtablette TRAVEX ONE 150 mg enthält 0,60 mg Lactose-Monohydrat.
Eine Retardtablette TRAVEX ONE 200 mg enthält 1,00 mg Lactose-Monohydrat.
Eine Retardtablette TRAVEX ONE 300 mg enthält 1,40 mg Lactose-Monohydrat.
Eine Retardtablette TRAVEX ONE 400 mg enthält 1,80 mg Lactose-Monohydrat. (siehe Abschnitt 4.4)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette
Weiße Filmtabletten, gekennzeichnet mit T 150 (200/300/400).

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung mäßig starker bis starker Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

TRAVEX ONE Retardtabletten sollen im 24-Stunden-Rhythmus eingenommen werden. Sie müssen ganz geschluckt und dürfen nicht gekaut werden.

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

Die richtige Dosierung für den individuellen Patienten ist die, die den Schmerz über 24 Stunden lindert und keine oder tolerierbare Nebenwirkungen zeigt. Patienten, die von schnell freisetzungsfähigen Tramadolprodukten umgestellt werden, sollten eine Dosis von TRAVEX ONE erhalten, die ihrer berechneten bisherigen Tagesgesamtdosis am nächsten kommt. Es wird empfohlen, eine notwendige Dosissteigerung langsam vorzunehmen, um vorübergehende Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Da über das Auftreten von Entzugssymptomen und Abhängigkeit berichtet wurde, sollte die Notwendigkeit einer Therapiefortführung regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Tagesgesamtdosen von 400 mg sollen nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände vor.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre

Die übliche Anfangsdosis beträgt eine Retardtablette zu 150 mg pro Tag. Wird damit keine ausreichende Schmerzlinderung erzielt, ist die Dosis bis zur ausreichenden Schmerzlinderung aufzutitrieren.

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. Für Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nieren- und/oder der Leberfunktion wird Tramadol nicht empfohlen.

Da Tramadol durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur sehr langsam ausgeschieden wird, ist eine Gabe nach der Dialyse zur Aufrechterhaltung der Analgesie in der Regel nicht notwendig.

Kinder unter 12 Jahre

Es wurden keine Untersuchungen zur Anwendung von TRAVEX ONE bei Kindern durchgeführt. Gesicherte Erkenntnisse über die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern liegen daher nicht vor, so dass dieses Produkt nicht bei Kindern angewendet werden sollte.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der sonstigen Bestandteile; akute Intoxikation mit Alkohol, Schlafmitteln, zentralwirksamen Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka.

Tramadol darf nicht an Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben.

Tramadol darf nicht zum Narkotika-Entzug eingesetzt werden.

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

Über Entzugssymptome unter therapeutischen Dosierungen wurde in 1 : 8.000 Fällen berichtet. Weniger häufig traten Abhängigkeit und Missbrauch auf. Vor diesem Hintergrund sollte die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Schmerzbehandlung regelmäßig überprüft werden.

Patienten mit Neigung zu Medikamentenmissbrauch oder Abhängigkeit sollten nur kurze Zeit und unter strenger medizinischer Aufsicht behandelt werden.

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

Vorsichtsmaßnahmen

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 Tageshöchstosis hinausgehen. Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, welche die Krampfschwelle erniedrigen, kann Tramadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5. "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen").

Tramadol sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Kopfverletzungen, erhöhtem Hirndruck, schwerer Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion sowie bei Patienten mit Neigung zu Krampfleiden oder mit Schock.

Bei Patienten mit Atemdepression oder bei gleichzeitiger Gabe von zentral dämpfenden Arzneimitteln sollte die Behandlung vorsichtig erfolgen. In diesen Fällen kann die Möglichkeit einer Atemdepression nicht ausgeschlossen werden. Unter therapeutischen Dosierungen wurde selten über Atemdepression berichtet.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Tramadol und anderen zentralwirksamen Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, kann die zentral dämpfenden Wirkungen verstärken.

Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das krampflösende Potential von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und andere, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahydrocannabinol) erhöhen.

Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol und serotoninerger 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.

Das Absetzen der serotoninerger Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen

Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome.

Die gleichzeitige Behandlung mit Carbamazepin kann die analgetische Wirkdauer verkürzen, da die Plasmakonzentrationen von Tramadol und seiner aktiven Metabolite reduziert werden können.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin bewirkt eine geringe Verlängerung der Halbwertszeit von Tramadol – dies zeigt jedoch keine klinische Relevanz.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Tramadol erhöhen und dadurch zu einer Tramadol-Überdosierung führen.

Überdosierungserscheinungen von Digoxin traten selten bei gleichzeitiger Verabreichung von Tramadol auf.

Andere Morphin-Derivate (inklusive Antitussiva, Substitutionsbehandlung), Benzodiazepine, Barbiturate: Erhöhtes Risiko für eine Atemdepression, die bei einer Überdosierung tödlich ausgehen kann.

Gemischte Agonisten/Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin): Die analgetische Wirkung von Tramadol als reiner Agonist kann abgeschwächt werden und ein Entzugssyndrom kann auftreten.

In Einzelfällen ist über eine Wechselwirkung mit Cumarin-haltigen Antikoagulantien berichtet worden, die zu einer INR-Erhöhung führte. Aus diesem Grunde ist Vorsicht ge-

boten, wenn bei mit Antikoagulantien behandelten Patienten eine Tramadol-Therapie begonnen wird.

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird teilweise durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie durch erhöhte Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Studien erhöhte die prä- bzw. postoperative Anwendung des antiemetisch wirkenden 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron bei Patienten mit postoperativen Schmerzen den Bedarf an Tramadol.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Tramadol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, aber keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Tramadol überwindet die Plazenta-Schranke; eine chronische Anwendung während der Schwangerschaft kann Entzugserscheinungen beim Neugeborenen verursachen. Deshalb sollte Tramadol während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Kurz vor oder während der Geburt verabreicht, beeinflusst Tramadol die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Bei Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, die aber in der Regel klinisch nicht bedeutsam sind.

Tramadol und seine Metabolite werden in sehr geringen Mengen (ca. 0,1 % einer i. v.

applizierten Dosis) in der Muttermilch wiedergefunden. Deshalb sollte Tramadol während der Stillzeit nicht verabreicht werden.

4.7 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tramadol kann Benommenheit, verschwommene Sicht und Schwindel verursachen. Durch Alkohol oder andere zentral dämpfende Substanzen wird dieser Effekt noch verstärkt. Falls der Patient davon betroffen ist, sollte er kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)>

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)>

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)>

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)>

Sehr selten (< 1/10.000),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle unten und auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensibilität Anaphylaktische Reaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen				Halluzinationen Alpträume Stimmungsschwankungen Gehobene Stimmung Dysphorie Dämpfung der Aktivität Sinnestäuschung	Agitation Angst Nervosität Schlafstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel		Kopfschmerzen	Paraesthesien Steigerung der Aktivität Kognitive Störungen Sinnesstörung Eingeschränktes Urteilsvermögen Konvulsion	Hyperkinesie Tremor	
Augenerkrankungen				verschwommene Sicht		
Herzerkrankungen			Palpitationen Tachykardie	Bradykardie		
Gefäßerkrankungen			Orthostatischer Hypotonus Kreislaufkollaps	Hypertonie Erröten		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe Asthma Atemdepression Bronchospasmus Pfeifendes Atemgeräusch		

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Mundtrockenheit	Brechreiz Obstipation Abdominalunwohlsein	Anorexie Durchfall	Gastrointestinale Beschwerden	
Leber- und Gallenerkrankungen					Erhöhte Leberenzymwerte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Pruritus Hautausschlag Urtikaria	Angioneurotisches Ödem		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Miktionsstörungen Dysurie Harnverhalt		
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen				Muskelschwäche		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Drogenentzugssyndrom	

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die typischen Symptome einer Überdosierung sind wie bei anderen Opioid-Analgetika z. B. Miosis, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Sedierung und Koma, Krämpfe und Atemdepression. In schweren Fällen kann eine Überdosierung mit Tramadol zum Tode führen.

Es sind unterstützende Maßnahmen (zum Beispiel das Freihalten der Atemwege und die Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauf-Funktion) einzuleiten. Gegen eine Atemdepression sollte Naloxon gegeben werden. Krämpfe lassen sich mit Diazepam behandeln.

Tramadol wird nur geringfügig durch Hämodialyse oder Hämofiltration aus dem Serum eliminiert. Deshalb sind sowohl Hämodialyse als auch Hämofiltration als alleinige Maßnahme zur Behandlung einer Intoxikation nicht geeignet.

Eine Magenentleerung zur Entfernung von noch nicht resorbierten Wirkstoffmengen ist insbesondere dann hilfreich, wenn retardierte Zubereitungen eingenommen wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: N02A X02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tramadol ist ein zentral wirksames Analgetikum (N02A X02). Es ist ein nicht-selektiver reiner Agonist an μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren mit größerer Affinität an μ -Rezeptoren. Andere Mechanismen, die zu seiner analge-

tischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin und 5-HT.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Verabreichung einer Einmaldosis wird Tramadol fast vollständig resorbiert; die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 70 %. Tramadol wird zu O-Desmethyltramadol metabolisiert, das bei Nagetieren eine analgetische Aktivität gezeigt hat. Die Eliminationshalbwertszeit von Tramadol beträgt etwa 6 Stunden, verlängert sich jedoch infolge der langsamen Absorption aus der TRAVEX ONE Retardtablette auf etwa 16 Stunden.

Nach Verabreichung einer TRAVEX ONE 200 mg Retardtablette im nüchternen Zustand wurde eine mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 192 ng pro ml in Verbindung mit einer mittleren t_{max} von 6 Stunden (4 bis 8 Stunden) erreicht. Im Vergleich mit einer schnell freisetzenen Tramadolösung (100 mg) war die Verfügbarkeit von Tramadol aus der TRAVEX ONE 200 mg Retardtablette nach Dosisanpassung vollständig. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme blieben die Verfügbarkeit und die Retard-Eigenschaften von TRAVEX ONE erhalten; es kommt zu keiner schlagartigen Wirkstofffreisetzung.

In einer Dosislinearitätsstudie konnte nach der Verabreichung von TRAVEX ONE der Stärken 200 mg, 300 mg und 400 mg sowohl für Tramadol als auch für O-Desmethyltramadol eine lineare Pharmakokinetik gezeigt werden. Eine Untersuchung im Steady State bestätigte (bei entsprechender Dosisnormierung) Bioäquivalenz zwischen den 150-mg- und 200-mg-Retardtablets nach einmal täglicher Gabe. Darüber hinaus bestätigte diese Studie, dass eine 150-mg-Retardtablette TRAVEX ONE sowohl bei der Maximalkonzentration als auch hinsichtlich der Verfügbarkeit von Tramadol mit der Gabe einer schnell freisetzenen 50-mg-Kapsel im 8-Stunden-Rhythmus äquivalent ist. Auf Basis dieser Ergebnisse wird empfohlen, Patienten, die schnell freisetzendes Tramadol erhalten, anfangs auf eine entsprechende Stärke der TRAVEX ONE Retardtablets umzustellen, die ihrer Tages-

dosis am nächsten kommt. Danach kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Eine weitere Steady-State-Studie zeigte, dass 6-stündlich verabreichte schnell freisetzenen 50-mg-Tramadoltabsletts höhere Plasmakonzentrationen hervorriefen als dies nach Gabe einer Einzeldosis zu erwarten gewesen wäre. Diese Beobachtung erklärt sich aus der nicht linearen Elimination des Wirkstoffs. Im Gegensatz dazu lagen die Plasmakonzentrationen nach einmal täglicher Gabe von TRAVEX ONE 200 mg Retardtablets genau in dem aus Single-Dose-Daten vorhergesagten Bereich. Dies bestätigt, dass durch die retardierte Freisetzung des Wirkstoffs aus TRAVEX ONE Zubereitungen die in Zusammenhang mit schneller freisetzenen Zubereitungen gesehene Nichtlinearität minimiert wird. Die besser vorhersehbaren Plasmakonzentrationen können daher zu einem besser steuerbaren Dosisanpassungsprozess führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien an Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogenen Effekte. Es zeigte sich jedoch Embryotoxizität in Form von verzögerter Ossifikation.

Fruchtbarkeit, Fortpflanzungsverhalten und Entwicklung der Nachkommen waren nicht beeinflusst.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hydriertes Pflanzenöl

Talkum

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister mit 20, 50, 100 Retardtabletten;
Klinikpackungen: 5 × 20 Retardtabletten
und 4 × 50 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel: 06172-888-01
Fax: 06172-888-2740

In Lizenz von Mundipharma

8. ZULASSUNGSNUMMERN

46414.00.00/46414.01.00/46414.02.00/
46414.03.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

06. Dezember 1999/29. Juni 2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt