

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid

Flasche mit Tropfvorrichtung:
20 Tropfen (entsprechend 0,5 ml), der Lösung zum Einnehmen enthalten 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

0,5 ml der Lösung enthalten 100 mg Sucrose (siehe Abschnitt 4.4),

0,5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (siehe Abschnitt 4.4), Menthol und Cineol (siehe Abschnitt 4.3).

Flasche mit Dosierpumpe:

4 Hübe (entsprechend 0,5 ml) der Lösung zum Einnehmen enthalten 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

0,5 ml der Lösung enthalten 100 mg Sucrose (siehe Abschnitt 4.4),

0,5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (siehe Abschnitt 4.4), Menthol und Cineol (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, leicht viskose, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen mit einer Tropfvorrichtung:

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. Tagesdosen von 400 mg Wirkstoff sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände (z.B. bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen) dafür vor.

Soweit nicht anders verordnet, sollte Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Applikationsform	Einzel-dosis	Tages-höchst-dosis
Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen	50 bis 100 mg alle 4 bis 6 Stunden (20 bis 40 Tropfen)	400 mg (bis zu 160 Tropfen)

Tritt nach der Applikation einer Einzeldosis von 50 mg Tramadolhydrochlorid innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so kann eine zweite Einzeldosis von 50 mg gegeben werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, so kann als Initialdosis die höhere Einzeldosis Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen angewendet werden (100 mg Tramadolhydrochlorid).

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 6 Stunden an. 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 Anwendung.

Kinder

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist nicht geeignet für Kinder unter 1 Jahr.

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren erhalten als Einzeldosis 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht. Eine tägliche Dosis von 8 mg aktiver Substanz pro kg Körpergewicht oder 400 mg aktive Substanz sollte nicht überschritten werden. Dabei ist die kleinere der beiden Dosen zu verabreichen.

Dosierungen bezogen auf das Körpergewicht für Kinder ab 1 Jahr:

Alter	Körpergewicht	Tropfenzahl einer Einzeldosis (1 bis 2 mg/kg)
1 Jahr	10 kg	4 bis 8
3 Jahre	15 kg	6 bis 12
6 Jahre	20 kg	8 bis 16
9 Jahre	30 kg	12 bis 24
11 Jahre	45 kg	18 bis 36

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. Zur Behandlung chronischer Schmerzen sollte Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen nach einem festen Zeitplan verabreicht werden.

Art der Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen wird mit etwas Flüssigkeit oder auf Zucker – unabhängig von den Mahlzeiten – eingenommen.

Die Menge von Tramadolhydrochlorid in bestimmter Anzahl von Tropfen:

Anzahl der Tropfen	Menge an Tramadolhydrochlorid
1 Tropfen	2,5 mg
5 Tropfen	12,5 mg
10 Tropfen	25 mg
15 Tropfen	37,5 mg
20 Tropfen	50 mg
25 Tropfen	62,5 mg
30 Tropfen	75 mg
35 Tropfen	87,5 mg
40 Tropfen	100 mg

Dauer der Anwendung

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen mit Dosierpumpe:

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. Tagesdosen von 400 mg Wirkstoff sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände (z.B. bei Tumorschmerzen und starken Schmerzen nach Operationen) dafür vor.

Soweit nicht anders verordnet, sollte Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Applikationsform	Einzel-dosis	Tages-höchst-dosis
Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen	50 bis 100 mg alle 4 bis 6 Stunden (4 bis 8 Hübe)	400 mg (bis zu 32 Hübe)

Tritt nach der Applikation einer Einzeldosis von 50 mg Tramadolhydrochlorid innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so kann eine zweite Einzeldosis von 50 mg gegeben werden.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, so kann als Initialdosis die höhere Einzeldosis Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen angewendet werden (100 mg Tramadolhydrochlorid).

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 6 Stunden an. Zur Behandlung starker Schmerzen nach Operationen können im

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen



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 Anwendung.

Kinder

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist nicht geeignet für Kinder unter 1 Jahr.

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren erhalten als Einzeldosis 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht. Eine tägliche Dosis von 8 mg aktiver Substanz pro kg Körpergewicht oder 400 mg aktive Substanz sollte nicht überschritten werden. Dabei ist die kleinere der beiden Dosen zu verabreichen.

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren nehmen Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen mit der Tropfvorrichtung ein, da hier eine exaktere körperlsgewichtsbezogene Dosierung erzielt werden kann.

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. Zur Behandlung chronischer Schmerzen sollte Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen nach einem festen Zeitplan verabreicht werden.

Art der Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen wird mit etwas Flüssigkeit oder auf Zucker – unabhängig von den Mahlzeiten – eingenommen.

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist entweder mit einer Tropfvorrichtung oder einer Dosierpumpe ausgestattet. **Bitte beachten Sie, dass ein Hub der Dosierpumpe nicht einem Tropfen der Tropfvorrichtung entspricht.** Beachten Sie die unten angeführte Tabelle für weitere Details:

Kompletter Hub der Dosierpumpe	Menge an Tramadolhydrochlorid	Entsprechende Menge an Tropfen
1 Hub	12,5 mg	5 Tropfen
2 Hübe	25 mg	10 Tropfen
3 Hübe	37,5 mg	15 Tropfen
4 Hübe	50 mg	20 Tropfen
5 Hübe	62,5 mg	25 Tropfen
6 Hübe	75 mg	30 Tropfen
7 Hübe	87,5 mg	35 Tropfen
8 Hübe	100 mg	40 Tropfen

Dauer der Anwendung

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

4.3 Gegenanzeigen

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Tramadol, Menthol, Cineol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Anästhetika-, Opioid- oder Psychopharmakavergiftungen
- bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten, deren Epilepsie durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- zur Drogensubstitution

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Abhängigkeit von Opioiden, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion sowie bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Atemdepression, oder wenn gleichzeitig ZNS-dämpfende Arzneimittel verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn die empfohlene Tageshöchstosis deutlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), sollte die Behandlung mit Vorsicht durchgeführt werden, da die Möglichkeit einer Atemdepression unter diesen Umständen nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei der Einnahme von Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Gabe von Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstosis (400 mg) hinausgehen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, 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 Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Missbrauch oder Abhängigkeit von Arz-

neimitteln neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen nur kurzzeitig 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 LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht einnehmen. Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Macrogolglycerolhydroxystearat kann eine Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen darf nicht mit MAO-Hemmstoffen kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmstoffen behandelt wurden, sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen gesehen worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen und Arzneimitteln, die ebenfalls dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol, ist mit einer Verstärkung der ZNS-Effekte zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) sind aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

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 Anti-

depressiva 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 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) ist Vorsicht geboten, da bei einigen Patienten erhöhte INR-Werte mit größeren Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

Andere CYP3A4-hemmende Wirkstoffe, 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, das Knochenwachstum und die Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet. Tramadol überwindet die Plazenta. Über die Unbedenklichkeit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Beweise vor. Deshalb sollte Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht an schwangere Frauen verabreicht werden. Tramadol beeinflusst – vor oder während der Geburt gegeben – nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Beim Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, welche aber in der Regel klinisch nicht relevant sind. Dauerhafte Anwendung während der Schwangerschaft kann zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Tramadol wird etwa zu einem Anteil von 0,1 % der mütterlichen Dosis während der Stillzeit mit der Muttermilch ausgeschieden. Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen sollte von stillenden Frauen nicht eingenommen werden. Bei einmaliger Applikation von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

Fertilität

Postmarketingbeobachtungen geben keinen Hinweis auf einen Effekt von Tramadol auf die Fertilität.

Tierstudien haben keinen Effekt von Tramadol auf die Fertilität gezeigt.

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

Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Auswirkungen wie Benommenheit und Schwindel hervorrufen und kann daher das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen psychotrop wirkenden Substanzen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Als häufigste Nebenwirkungen treten bei jeweils über 10 % der Patienten Übelkeit und Schwindel auf.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.

Selten: Bradykardie.

Untersuchungen

Selten: erhöhter Blutdruck.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel.

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit.

Selten: Parästhesien, Tremor, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörungen, Synkope, Sprachstörungen. Krampfanfälle traten überwiegend nach hoher Tramadol-

Dosierung auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen können (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Appetitveränderungen.

Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Delirium, Ängstlichkeit und Alpträume. Nach Anwendung von Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen können verschiedenartige psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) ausgeprägt sein. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist euphorische Stimmung, gelegentlich Dysphorie), Veränderungen der Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich Steigerung) und Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Entscheidungsverhalten, Wahrnehmungsstörungen). Es kann zu einer Arzneimittelabhängigkeit kommen. Folgende Symptome ähnlich eines Drogenentzugssyndroms wie bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Zu den weiteren Symptomen, die beim Absetzen von Tramadol in sehr seltenen Fällen beobachtet wurden, gehören: Panikanfälle, starke Ängstlichkeit, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome (z. B. Verwirrung, Wahn, Depersonalisation, Derealisation, Paranoia).

Augenerkrankungen

Selten: Miosis, verschwommene Sicht, Mydriasis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemdepression, Dyspnoe.

Bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosierungen und bei gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5) kann eine Atemdepression auftreten.

Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang konnte jedoch nicht hergestellt werden.

Tramadol LIBRAPHARM

100 mg/ml Lösung zum Einnehmen



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Brechreiz, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Magen- druck, Völlegefühl), Diarrhoe.

Leber- und Gallenerkrankungen

In wenigen Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol über Leberenzymwerterhöhungen berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes

Häufig: Hyperhidrose.

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno- chenerkrankungen

Selten: motorische Schwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhalten).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi- zinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

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

anzugehen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln. Hal- ten Sie die Atemwege frei (Aspiration!) sowie Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik aufrecht. Geben Sie als Antidot bei Atem- depression Naloxon. Bei Krämpfen war in tiereperimentellen Untersuchungen Nalo- xon wirkungslos. Hier sollte Diazepam intra- venös angewendet werden.

Im Falle einer Vergiftung mit oralen Darrei- chungsformen wird eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle oder einer Magenspülung nur innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Tramadol-Einnahme empfohlen. Eine gastrointestinale Dekonta- mination zu späteren Zeitpunkten kann im Falle einer Vergiftung mit außergewöhnlich großen Mengen sinnvoll sein.

Tramadol wird durch Hämodialyse und Hä- mofiltration in geringem Maße aus dem Serum eliminiert. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämodifiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol LIBRAPHARM 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Opiode.

ATC-Code: N 02 AX 02: Analgetika

Tramadol ist ein zentralwirksames 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 analgeti- schen 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 weniger beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit $1/_{10}$ (ein Zehntel) bis $1/_{6}$ (ein Sechstel) derjenigen von Morphin angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Tramadol zu über 90 % resorbiert. Die absolute Bioverfügbar- keit liegt im Mittel bei ca. 70 %, unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Der Unterschied zwischen resorbiertem und un- metabolisiert verfügbarem Tramadol liegt wahrscheinlich am First-Pass-Effekt. Der First-Pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe maximal 30 %.

Nach oraler Applikation von 100 mg Tramadol in flüssiger Form beträgt rechnerisch nach 1,2 Stunden die maximale Plasmakon- zentration $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml. Nach oraler Applikation der gleichen Dosis als feste Form beträgt diese nach 2 Stunden $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Die Bindung an Serum- proteine beträgt etwa 20 %.

Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schran- ke und die Plazenta. Es findet sich in sehr geringen Mengen in der Muttermilch zusam- men mit seinem O-Desmethylderivat (0,1 % beziehungsweise 0,02 % der verabreichten Dosis).

Die Hemmung der an der Biotransforma- tion von Tramadol beteiligten Isoenzyme CYP3A4 und/oder CYP2D6 kann die Plas- makonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Bisher sind keine klinisch relevanten Wechselwir- kungen berichtet worden.

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumu- lative Urinausscheidung beträgt 90 % der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis.

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2,\beta}$ beträgt unabhängig von der Art der Anwendung etwa 6 Stunden. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert sein. Bei Störungen der Leber- und Nieren- funktion muss mit einer geringen Verlänge- rung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminationshalbwertszeiten von $13,3 \pm 4,9$ Stunden (Tramadol) beziehungsweise $18,5 \pm 9,4$ Stunden (O-Desmethyltramadol), im Extremfall von 22,3 Stunden beziehungs- weise 36 Stunden bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) betrugen die Werte $11 \pm 3,2$ Stunden beziehungsweise $16,9 \pm 3$ Stunden, im Extremfall 19,5 Stunden beziehungsweise 43,2 Stunden.

Tramadol wird beim Menschen im Wesent- lichen durch N- und O-Demethylierung so- wie durch Konjugation der O-Demethylie- rungsprodukte mit Glucuronsäure metaboli- siert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharma- kologisch aktiv. Bei den weiteren Meta- boliten bestehen in quantitativer Hinsicht beträchtliche interindividuelle Unterschiede. Im Urin wurden bisher 11 Metabolite gefun- den. Nach tiereperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethyltramadol die Wirkstär- ke der Muttersubstanz um den Faktor 2 bis 4. Seine Halbwertszeit $t_{1/2,\beta}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 Stunden (Bereich: 5,4 bis 9,6 Stunden) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil.

Die Relation zwischen Serumkonzentratio- nen und analgetischer Wirkung ist dosisab- hängig, jedoch mit großen Abweichungen im Einzelfall. Eine Serumkonzentration von 100 bis 300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei wiederholter oraler und parenteraler Ap- plikation von Tramadol über 6 bis 26 Wo- chen an Ratten und Hunden sowie oral über 12 Monate an Hunden ergaben die hämato- logischen, klinisch-chemischen und histolo- gischen Untersuchungen keinen Hinweis für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über der thera- peutischen Dosis lagen, traten zentralnervs bedingte Erscheinungen auf: Bewegungs- unruhe, Salivation, Krämpfe und verminderte Gewichtszunahme. Reaktionslos vertrugen Ratten und Hunde Dosen von 20 mg/kg beziehungsweise 10 mg/kg Körpergewicht oral sowie Hunde 20 mg/kg Körpergewicht rektal.

Tramadoldosierungen ab 50 mg/kg pro Tag verursachten bei Ratten toxische Effekte bei Muttertieren und führten zu einem Anstieg der Neugeborenensterblichkeit. Bei den Nachkommen traten Retardierungen in Form von Ossifikationsstörungen und ver- zögerter Vaginal- und Augenöffnung auf. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg toxische Effekte bei Muttertieren sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

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

Studien zum tumor erzeugenden Potenzial von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorzinidenzen. 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol 85 %
 Kaliumsorbat
 Macrogolglycerolhydroxystearat
 Propylenglycol
 Natriumcyclamat
 Saccharin-Natrium 2 H₂O
 Sucrose
 gereinigtes Wasser
 Aromastoffe (Mintöl [teilweise mentholfrei], Anisaroma)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate.

Nach dem ersten Anbruch darf die Lösung nicht länger als 12 Monate verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis, Glasart III, braun, PE-Verschluß mit Tropfer
 Packungen mit 10 und 20 ml Lösung
 Klinikpackungen mit 96 (8 × 12 beziehungsweise 3 × 32) ml Lösung

Flasche, Glasart III, braun mit Dosierpumpe
 Packungen mit 50 und 100 ml Lösung
 Klinikpackungen mit 48 und 96 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweis zur Tropfflasche

Die Tropfflasche besitzt einen kindersicheren Schraubverschluß. Zum Öffnen muss der Schraubverschluß unter kräftigem Druck nach unten aufgeschraubt werden. Nach Gebrauch die Kappe wieder fest verschließen. Zur Entnahme die Flasche senkrecht nach unten halten und mit dem Finger

leicht auf den Flaschenboden klopfen, bis die ersten Tropfen herauskommen.

Hinweis zur Flasche mit Dosierpumpe

Vor dem ersten Gebrauch Pumpe mehrfach bis zum Austritt der Lösung betätigen (aus technischen Gründen notwendig, um Pumpmechanismus zu füllen). Darreichungsbehältnis (Löffel, Becher oder Ähnliches) unter die Öffnung des Dosierspenders halten und die Pumpe entsprechend der Dosieranweisung betätigen (1 Hub = 0,125 ml = 12,5 mg Tramadolhydrochlorid).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Libra-Pharm GmbH
 Zieglerstraße 6
 52078 Aachen
 Tel.: 0241 569-1111
 Fax: 0241 569-1112

8. ZULASSUNGSNUMMERN

13144.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18.06.1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.07.2002

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt