

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### **Tramadol AbZ 50 mg/ml Injektionslösung**

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil: Natriumacetat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Farblose, wässrige Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Soweit nicht anders verordnet, soll Tramadol wie folgt dosiert werden:

#### **Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre**

Bei mäßig starken Schmerzen erhalten Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre als Einzeldosis 1 ml **Tramadol AbZ 50 mg/ml** (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid). Tritt innerhalb von 30–60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, wird nochmals 1 ml gegeben.

Ist bei starken Schmerzen ein höherer Bedarf zu erwarten, werden als Einzeldosis 2 ml **Tramadol AbZ 50 mg/ml** (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.

#### **Kinder**

Kinder im Alter von 1–11 Jahren erhalten als Einzeldosis 1–2 mg Tramadolhydrochlorid/kg KG.

Hierfür wird **Tramadol AbZ 50 mg/ml** mit Aqua ad injectabilia verdünnt zur exakteren Dosierung. Die folgende Übersicht zeigt, welche Konzentrationen dabei erreicht werden (1 ml Injektionslösung **Tramadol AbZ 50 mg/ml** enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid):

<b>Tramadol AbZ 50 mg/ml</b> (enthalten 50 mg Tramadolhydrochlorid je ml)	plus Aqua ad injectabilia	ergibt als Konzentration
1 ml	1 ml	25,0 mg/ml
1 ml	2 ml	16,7 mg/ml

<b>Tramadol AbZ 50 mg/ml</b> (enthalten 50 mg Tramadolhydrochlorid je ml)	plus Aqua ad injectabilia	ergibt als Konzentration
1 ml	3 ml	12,5 mg/ml
1 ml	4 ml	10,0 mg/ml
1 ml	5 ml	8,3 mg/ml
1 ml	6 ml	7,1 mg/ml
1 ml	7 ml	6,3 mg/ml
1 ml	8 ml	5,6 mg/ml
1 ml	9 ml	5,0 mg/ml

Beispiel:

Bei einem 27 kg schweren Kind möchte man eine Dosierung von 1,5 mg Tramadolhydrochlorid/kg KG geben. Man benötigt hierfür 40,5 mg Tramadolhydrochlorid. Also verdünnt man 1 ml **Tramadol AbZ 50 mg/ml** (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.

#### **Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre**

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

#### **Ältere Patienten**

Im Regelfall ist eine Dosisanpassung bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei älteren Patienten über 75 Jahren kann es zu einer verlängerten Elimination kommen. Daher muss, falls notwendig, das Dosierungsintervall entsprechend dem Bedarf des Patienten verlängert werden.

#### **Leber- und Niereninsuffizienz/Dialyse**

Bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf in Betracht gezogen werden.

Hinweis:

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

#### **Art der Anwendung**

**Tramadol AbZ 50 mg/ml** wird intravenös, intramuskulär oder subkutan injiziert. Die intravenöse Gabe erfolgt langsam mit 1 ml **Tramadol AbZ 50 mg/ml** (entsprechend 50 mg Tramadolhydrochlorid) pro Minute.

Auch die Infusion von **Tramadol AbZ 50 mg/ml** verdünnt in Infusionslösungen ist möglich.

Folgende Infusionslösungen können zur Verdünnung in einer Menge bis zu 500 ml (Erwachsene) benutzt werden:

Glucoselösung 5 %, physiologische Kochsalzlösung, calciumhaltige Vollelektrolytlösung (z.B. Ringerlösung, Tutofusin®), phosphathaltige Elektrolytlösung (z.B. Tutofusin® B), dextranhaltige Infusionslösung (z.B. Rheomacrodex® 10 %) sowie Zweielektrolytlösung (z.B. Normofundin® G-5).

Wichtigste Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

Tramadol sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

### 4.3 Gegenanzeigen

**Tramadol AbZ 50 mg/ml Injektionslösung** darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der sonstigen Bestandteile
- akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, Analgetika, Opioiden und Psychopharmaka
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5)
- Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Tramadol darf nicht zur Drogensubstitution angewendet werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei:

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Schock
- Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion
- Zuständen mit erhöhtem Hirndruck bei Kopfverletzungen oder Erkrankungen des Gehirns
- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Bei der Anwendung von Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tagesdosis (400 mg) hinausgehen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen, kann Tramadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

Tramadol hat ein geringes Abhängigkeitspotential. Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

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

**Tramadol AbZ 50 mg/ml** sind nicht für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr bestimmt.

**Tramadol AbZ 50 mg/ml** enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Vorbehandlung mit **MAO-Hemmstoffen** innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohende Wechselwirkungen gesehen worden, die Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Tramadol nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Substanzen, die ebenfalls auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich **Alkohol**, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte zu rechnen.

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse nicht mit klinisch relevanten Wechselwirkungen zu rechnen. Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von **Carbamazepin** (Enzyminduktor) können eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird zum Teil durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und die verstärkte Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Studien steigerte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-Antagonisten in gleicher Weise mit Tramadol interagieren.

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (z. B. **Buprenorphin**, **Nalbuphin**, **Pentazocin**) und Tramadol ist nicht empfehlenswert, da die theoretische 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 °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 schweren Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

Andere **CYP3A4-hemmende Substanzen**, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als auch möglicherweise des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Soweit in der Schwangerschaft eine Schmerzbehandlung mit Opioiden angezeigt ist, ist die Anwendung auf die Gabe von Einzeldosen zu beschränken. Eine chronische Anwendung von Tramadol ist in der gesamten Schwangerschaft zu vermeiden, da Tramadol die Plazenta passiert und aufgrund der Gewöhnung des Kindes nach der Geburt Entzugserscheinungen beim Neugeborenen auftreten können.

##### Geburtsvorgang

Vor oder während der Geburt gegeben, beeinflusst Tramadol nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Beim Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, die aber in der Regel klinisch nicht bedeutsam sind.

##### Stillzeit

Tramadol wird in sehr geringen Mengen (etwa 0,1 % einer i.v. applizierten Dosis) in die Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte Tramadol nicht während der Stillzeit 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

Tramadol 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 Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Definition geordnet:

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)

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Tramadol auftreten, sind Übelkeit und Schwindel, die häufiger als bei 1 von 10 Patienten auftreten.

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hypoglykämie

##### Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen und Alpträume.

Psychische Beschwerden können nach einer Behandlung mit Tramadol 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.

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: Kopfschmerz, Benommenheit

Selten: Appetitveränderungen, Parästhesien, 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.

##### Augenerkrankungen

Selten: Verschwommene Sicht

##### Herzkrankungen

Gelegentlich: Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, erhöhter Herzschlag, Schwächeanfälle und Kreislaufzusammenbruch). Diese Neben-

wirkungen können insbesondere bei aufrechter Körperhaltung und körperlicher Belastung auftreten.

Selten: Bradykardie (Verlangsamung der Herzfrequenz), Blutdruckanstieg.

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

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 Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Brechreiz, Durchfall, Magenbeschwerden (z. B. Magendruck, Völlegefühl).

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Sehr selten: Erhöhte Transaminase-Werte

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Schwitzen

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

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Selten: verminderte Muskelkraft

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Selten: Miktionsstörungen, bzw. verminderte Diurese

#### **Allgemeine Erkrankungen**

Selten: allergische Reaktionen (z. B. Atemnot, „pfeifende“ Atemgeräusche, Hautschwellungen) und Schockreaktionen (plötzliches Kreislaufversagen) sind in sehr seltenen Fällen aufgetreten.

Wird Tramadol über einen längeren Zeitraum angewendet, kann sich Abhängigkeit einstellen, wenn auch das Risiko gering ist. Nach Absetzen der Medikation, können Entzugsreaktionen auftreten.

#### **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](http://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 nicht geeignet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetikum, Opioid

ATC-Code: N02AX 02

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner Agonist an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioid-Rezeptoren mit größerer Affinität an  $\mu$ -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 h  $C_{max} = 280 \pm 49$  ng/ml. Tramadol besitzt eine hohe Gewebeeaffinität ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20 %.

Tramadol überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Es findet sich in der Muttermilch zusammen mit seinem O-Desmethylderivat in sehr geringen Mengen (0,1 % bzw. 0,02 % der applizierten Dosis).

Die Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2,\beta}$  beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 h. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um ca. den Faktor 1,4 verlängert sein.

Tramadol wird beim Menschen im Wesentlichen durch N- und O-Demethylierung sowie durch Konjugation der O-Demethylierungsprodukte mit Glucuronsäure metabo-

lisiert. Nur O-Desmethyiltramadol 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-Desmethyiltramadol die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2–4. Seine Halbwertszeit  $t_{1/2,\beta}$  (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 h (range 5,4–9,6 h) und liegt in der gleichen Größenordnung wie Tramadol.

Die Hemmung der an der Biotransformation von Tramadol beteiligten Isoenzyme CYP3A4 und/oder CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Bisher sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen berichtet worden.

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung stellt sich auf 90 % der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis. Bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminationshalbwertszeiten von  $13,3 \pm 4,9$  h (Tramadol) bzw.  $18,5 \pm 9,4$  h (O-Desmethyiltramadol), im Extremfall von 22,3 h bzw. 36 h bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 5$  ml/min) betrugen die Werte  $11 \pm 3,2$  h bzw.  $16,9 \pm 3$  h, im Extremfall 19,5 h bzw. 43,2 h.

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil.

Die Relation zwischen Serumkonzentrationen und analgetischer Wirkung ist dosisabhängig, jedoch mit großen Abweichungen im Einzelfall. Eine Serumkonzentration von 100–300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Studien zum tumorverzeugenden Potential von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorzinzidenz. In der Studie an Mäusen wurden eine erhöhte Inzidenz für Leberzelladenome bei männlichen Tieren (ab 15 mg/kg dosisabhängig, nicht signifikant erhöht) und ein Anstieg der Lungentumoren bei weiblichen Tieren aller Dosisgruppen (signifikant, aber nicht dosisabhängig erhöht) beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität verursachten Tramaldosierungen ab 50 mg/kg KG/Tag bei Ratten maternal-toxische Effekte und führten zu einem Anstieg der Neugeborenensterblichkeit. Bei den Nachkommen traten Retardierungen in Form von Ossifikationsstörungen und verzögerter vaginal- und Augenöffnung auf. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet. Die Fertilität männlicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Weibchen zeigten nach höheren Dosierungen

(ab 50 mg/kg KG/Tag) eine geringere Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg KG maternal-toxische Effekte sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumacetat, Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Es bestehen Inkompatibilitäten mit Injektions- oder Infusionslösungen folgender Arzneistoffe:

- Diclofenac, Indometacin, Phenylbutazon
- Diazepam, Flunitrazepam, Midazolam
- Glyceroltrinitrat

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Haltbarkeit nach Zubereitung

Die Haltbarkeit nach Zumischung zu Infusionslösungen (siehe Abschnitt 4.2) beträgt 24 h bei Raumtemperatur. Die Mischungen sollten immer frisch, d.h. erst kurz vor Anwendung, zubereitet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packung mit 5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

32307.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
27. September 1995

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
17. Juni 2003

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2013

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt