

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Tramagit® 100 mg Retardtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Retardtablette Tramagit® 100 mg enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Retardtabletten

Tramagit 100 mg Retardtabletten sind weißliche, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

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 dafür vor.

Soweit nicht anders verordnet, soll Tramagit® 100 mg wie folgt dosiert werden:

***Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:***

Die übliche Anfangsdosis beträgt 50 bis 100 mg Tramadolhydrochlorid zweimal täglich morgens und abends. Bei unzureichender Schmerzlinderung kann die Dosis auf 150 mg oder 200 mg Tramadolhydrochlorid zweimal täglich erhöht werden.

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

***Kinder***

Tramagit® 100 mg ist nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahren.

***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.

Bei Patienten mit schwerer Nieren- und/oder schwerer Leberinsuffizienz wird Tramagit® 100 mg nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind im Ganzen, unzerkaut und unzerkleinert\* mit ausreichend Flüssigkeit – unabhängig von den Mahlzeiten – einzunehmen.

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

**4.3 Gegenanzeigen**

Tramagit® 100 mg darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika-, 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**

Tramagit® 100 mg 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 Tramagit® 100 mg 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 Tramadolhydrochlorid 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 Abhängigkeitspotential. Bei längerem Gebrauch können

sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Missbrauch oder Abhängigkeit von Arzneimitteln neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramagit® 100 mg 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.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Tramagit® 100 mg 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 Tramagit® 100 mg nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramagit® 100 mg 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 Potential 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), 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 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 wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

In einer begrenzten Anzahl an Studien steigerte die prä- und postoperative Gabe des antiemetischen 5HT<sub>3</sub>-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 Tramagit® 100 mg 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. Tramagit® 100 mg 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

Tramagit® 100 mg 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 Straßenver-

kehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen psychotrop wirkenden Substanzen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

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)

##### Erkrankungen des Immunsystems:

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

##### Herzerkrankungen:

**Gelegentlich:** Beeinflussung der Kreislaufregulation (Palpitationen, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und unter körperlicher Belastung auftreten.  
**Selten:** Bradykardie.

##### Untersuchungen:

**Selten:** erhöhter Blutdruck.

##### Gefäßerkrankungen:

**Gelegentlich:** Beeinflussung der Kreislaufregulation (orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps).

Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und unter körperlicher Belastung auftreten.

##### Erkrankungen des Nervensystems:

**Sehr häufig:** Schwindel.  
**Häufig:** Kopfschmerzen, Somnolenz.  
**Selten:** Parästhesien, Tremor, Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope, Sprachstörungen.

Krampfanfälle traten überwiegend nach hoher Tramadol-Dosierung auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche 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 Tramagit® 100 mg können verschiedenartige psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) ausgeprägt sind. 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 eines Drogenentzugssyndroms, ähnlich wie bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Insomnie, 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.

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

**Sehr häufig:** Übelkeit.  
**Häufig:** Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit.  
**Gelegentlich:** Brechreiz, gastrointestinale Beschwerden (z.B. Magendruck, Völlegefühl), Diarrhoe.

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

**Häufig:** Hyperhidrose.  
**Gelegentlich:** Hautreaktionen (z.B. Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria).

##### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

**Selten:** motorische Schwäche.

##### Leber- und Gallenerkrankungen:

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

##### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

**Selten:** Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhalt).

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

**Häufig:** Erschöpfung.

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 hin zum komatösen Zustand, Krämpfen und Atemdepression bis hin zur Atemlähmung zu rechnen.

### Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln. Halten Sie die Atemwege frei (Aspiration!) sowie Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik aufrecht. Geben Sie als Antidot bei Atemdepression Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam intravenös angewendet werden.

Im Falle einer Vergiftung mit oralen Darreichungsformen wird eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle oder einer Magenspülung nur innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Tramadol-Einnahme empfohlen. Eine gastrointestinale Dekontamination zu späteren Zeitpunkten kann im Falle einer Vergiftung mit außergewöhnlich großen Mengen oder mit Retardformulierungen sinnvoll sein. Tramadol wird durch Hämodialyse und Hämofiltration in geringem Maße aus dem Serum eliminiert. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramagit® 100 mg nicht geeignet.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Opiode  
ATC-Code: N02AX02

#### Wirkmechanismus

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver reiner Agonist an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren 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.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Tramagit® 100 mg 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 liegt wahrscheinlich am First-Pass-Effekt. Der First-Pass-Effekt beträgt nach oraler Gabe maximal 30 %.

#### Verteilung

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

Nach Anwendung von Tramagit® 100 mg wird nach 4,9 h die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max} = 141 \pm 40$  ng/ml erreicht.

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 verabreichten Dosis).

#### Elimination

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

#### Biotransformation

Tramadol wird beim Menschen im Wesentlichen durch N- und O-Desmethylierung sowie durch Konjugation der O-Desmethylierungsprodukte mit Glucuronsäure metabolisiert. Nur O-Desmethylderivat ist pharmakologisch aktiv. Bei den weiteren Metaboliten bestehen in quantitativer Hinsicht beträchtliche interindividuelle Unterschiede. Im Urin wurden bisher 11 Metabolite gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethylderivat die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2–4. Seine Halbwertszeit  $t_{1/2,\beta}$  (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 h (Bereich: 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 beträgt 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-Desmethylderivat), 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.

#### Linearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Bei wiederholter oraler und parenteraler Applikation von Tramadol über 6 bis 26 Wo-

chen an Ratten und Hunden sowie oral über 12 Monate an Hunden ergaben die hämatologischen, klinisch-chemischen und histologischen Untersuchungen keinen Hinweis für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über der therapeutischen Dosis lagen, traten zentralnervös bedingte Erscheinungen auf: Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe, verminderte Gewichtszunahme. Reaktionslos vertrugen Ratten und Hunde Dosen von 20 mg/kg bzw. 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 verzögerter 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 Potential von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Aus der Studie an Ratten ergaben sich keine Hinweise auf substanzbedingt erhöhte Tumorinzidenzen. 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

Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu-Blisterpackungen, kindersicher.

10 Retardtabletten  
20 Retardtabletten **N1**  
50 Retardtabletten **N2**  
100 Retardtabletten **N3**

Anstaltspackung mit 100 Retardtabletten  
Anstaltspackung mit 200 Retardtabletten  
Anstaltspackung mit 250 Retardtabletten

Anstaltspackung mit 500 Retardtabletten  
Anstaltspackung mit 1000 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

#### **7. Inhaber der Zulassung**

Krewel Meuselbach GmbH  
Krewelstraße 2  
53783 Eitorf  
Tel.: 02243/87-0  
Fax: 02243/87-175  
E-Mail: Info@krewel-meuselbach.de

#### **8. Zulassungsnummer**

39924.00.00

#### **9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
05.03.1998  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
02.04.2003

#### **10. Stand der Information**

April 2015

#### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt