

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****Tramagit® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen****2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 ml Lösung enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Unter Verwendung der Tropfvorrichtung (mit der Tropfflasche) ergibt 1 ml Lösung 40 Tropfen, d.h. 1 Tropfen Tramagit® enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid.

Unter Verwendung der Dosierpumpe (Flasche mit Dosierpumpe) ergibt ein Pump-Hub 5 Tropfen mit 12,5 mg Tramadolhydrochlorid, wobei 8 Pump-Hübe 1 ml Tropflösung entsprechen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Lösung zum Einnehmen

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

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Tramagit® mit einer Tropfvorrichtung:**

Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzbefreiung 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® wie folgt dosiert werden:

**Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:**

Applikationsform	Einzeldosis	Tageshöchst-dosis
Tramagit® 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 Tramagit® angewendet werden (100 mg Tramadolhydrochlorid).

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 8 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 Allge-

meinen nicht höher als bei üblicher Anwendung.

**Kinder**

Tramagit® 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.

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

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

Tramagit® sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit

Tramagit® erforderlich erscheint, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

**Tramagit® mit Dosierpumpe:**

Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzbefreiung 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, sollte Tramagit® wie folgt dosiert werden:

**Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre**

Applikationsform	Einzeldosis	Tageshöchst-dosis
Tramagit® Lösung zum Einnehmen	50 bis 100 mg alle 4 bis 6 Stunden (4 bis 8 Pump-Hübe)	400 mg (bis zu 32 Pump-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 Tramagit® angewendet werden (100 mg Tramadolhydrochlorid).

Die Wirkung hält je nach Schmerzen 4 bis 8 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**

Tramagit® 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 Tramagit® vorzugsweise mit der Tropfvorrichtung ein, da hier eine exaktere körpergewichtsbezogene 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.

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

### **Art der Anwendung**

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

Tramagit® wird entweder mit einer Tropfvorrichtung oder einer Dosierpumpe ausgestattet. Bitte beachten Sie, dass ein Pump-Hub der Dosierpumpe nicht einem Tropfen der Tropfvorrichtung entspricht. Beachten Sie die unten angeführte Tabelle für weitere Details:

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

### **Dauer der Anwendung**

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Tramagit® darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen Tramadol, Menthol 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® darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Abhängigkeit von Opioiden, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums oder der Atem-

funktion sowie bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll Tramagit® 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® 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.

1 ml Lösung (= 40 Tropfen bzw. 8 Pump-Hübe) enthält 0,315 g Sorbitol (entsprechend 0,026 BE).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Tramagit® nicht einnehmen.

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

Tramagit® 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® nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramagit® 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 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 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® 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® 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® 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

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, angio-neurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

#### Herzkrankungen:

**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, 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 Tramagit® 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.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Menthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

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 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® nicht geeignet.



## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Opioide  
 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® 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

Nach oraler Applikation von 100 mg Tramadol in flüssiger Form beträgt rechnerisch nach 1,2 Stunden die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max} = 309 \pm 90$  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 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 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-Desmethyiltramadol 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-Desmethyiltramadol 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-Desmethyiltramadol), im Extremfall von 22,3 h bzw. 36 h bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 5$  ml/min) betragen die Werte  $11 \pm 3,2$  h bzw.  $16,9 \pm 3$  h, im Extremfall 19,5 h bzw. 43,2 h.

#### 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 Wochen 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. Trama-

dol 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 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

Propylenglycol (Ph.Eur.), Saccharin-Natrium (Ph.Eur.), Sorbitol-Lösung 50 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.), Gereinigtes Wasser (Ph.Eur.); Pfefferminzaroma.

1 ml Lösung (= 40 Tropfen bzw. 8 Pump-Hübe) enthält 0,315 g Sorbitol (entsprechend 0,026 BE).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 6 Monate.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tramagit® soll – auch nach dem erstmaligen Gebrauch – in der gut verschlossenen Flasche aufbewahrt werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche/Tropfflasche mit Tropfeinsatz, Verschluss kindersicher.

10 ml Lösung zum Einnehmen **N 1**

20 ml Lösung zum Einnehmen (2 × 10 ml)

Braunglasflasche/Injektionsflasche mit Dosierrampe:

50 ml Lösung zum Einnehmen **N 2**

100 ml Lösung zum Einnehmen **N 3**

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.

#### 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 den Pumpmechanismus zu füllen). Darreichungsbehältnis (Löffel, Becher oder Ähnliches) unter die Öffnung des Dosierspenders halten und die Pumpe entsprechend der Dosieranweisung betätigen (1 Pump-Hub = 0,125 ml = 12,5 mg Tramadolhydrochlorid).

**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**

29737.00.01

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
09.10.1995

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