

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramal® 50 mg Ampullen
Tramal® 100 mg Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle Tramal 50 mg Ampullen zu 1 ml enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid.
1 Ampulle Tramal 100 mg Ampullen zu 2 ml enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml Injektionslösung enthält 0,7 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung für intramuskuläre (i.m.), intravenöse (i.v.), subkutane (s.c.) Injektion oder intravenöse Infusion.

Aussehen: klare, farblose Lösung

pH-Wert der farblosen, klaren Lösung: 6 - 6,8
Osmolalität: 370 ± 30 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist auf die Intensität der Schmerzen und die Empfindlichkeit des Patienten abzustimmen. Generell ist die niedrigste effektive Dosis zur Erreichung der Schmerzfreiheit zu wählen.

Tagesdosen von 400 mg Tramadolhydrochlorid sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

Zur Minimierung vorübergehender unerwünschter Wirkungen wird eine langsame Dosistitration empfohlen. Die passende Dosis ist jene, die ausreichende Analgesie über das gesamte Dosierintervall bewirkt und keine oder zumindest erträgliche Nebenwirkungen hervorruft.

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

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren

Die übliche Dosis beträgt 50 mg - 100 mg Tramadolhydrochlorid alle 4 bis 6 Stunden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei mäßig starken Schmerzen soll 50 mg Tramadolhydrochlorid (1 Ampulle à 50 mg Tramadolhydrochlorid) verabreicht werden. Tritt innerhalb von 30 bis 60 Minuten keine ausreichende Schmerzbefreiung ein, so können weitere 50 mg verabreicht werden.

Bei schweren Schmerzzuständen kann 100 mg Tramadolhydrochlorid (1 Ampulle à 100 mg Tramadolhydrochlorid oder 2 Ampullen à 50 mg Tramadolhydrochlorid) als Initialdosis gegeben werden.

Pädiatrische Population (über 1 Jahr)

Die übliche Dosis für Kinder über 1 Jahr beträgt 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid/kg Körpergewicht. Tagesdosen von 8 mg Tramadolhydrochlorid pro kg Körpergewicht bzw. 400 mg Tramadolhydrochlorid (je nachdem welche Dosis geringer ist) sollten nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Um eine bessere Dosierbarkeit zu erhalten, können Tramal-Ampullen mit Aqua ad injectabilia verdünnt werden.

<i>mit Trägerlösung</i>		<i>ergibt als Konzentration</i>
Tramal 50 mg	Tramal 100 mg	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5 mg/ml

Berechnung des Injektionsvolumens

1. Berechnen Sie die vollständige Dosierung des benötigten Tramadolhydrochlorids (mg):
Körpergewicht (kg) x Dosis (mg/kg)
2. Berechnen Sie die Gesamtmenge der verdünnten Injektionslösung (ml): teilen Sie die Gesamtmenge (mg) durch die entsprechende Konzentration der Verdünnungslösung (siehe Tabelle und Beispiel).

Beispiel: Bei einem 27 kg schweren Kind möchten Sie eine Dosierung von 1,5 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht geben. Sie benötigen hierfür 40,5 mg Tramadolhydrochlorid ($27 \text{ kg} \times 1,5 \text{ mg/kg} = 40,5 \text{ mg}$).

Verdünnen Sie 1 ml Tramal (z. B. den gesamten Inhalt einer Tramal 50 mg – Ampulle) mit 4 ml Lösung zur Injektion (z.B. 0,9 % physiol. Kochsalzlösung oder 5 % Glukoselösung). Es ergibt sich eine Konzentration von 10 mg Tramadolhydrochlorid pro Milliliter. Von der verdünnten Lösung verabreichen Sie anschließend 4 ml (40 mg Tramadolhydrochlorid).

Tramal ist für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr nicht geeignet.

Ältere Patienten

Bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist normalerweise keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten über 75 Jahren kann die

Eliminationszeit verlängert sein. Daher ist das Dosisintervall falls notwendig entsprechend den Bedürfnissen des Patienten zu erhöhen.

Niereninsuffizienz/Dialyse und Beeinträchtigung der Leber

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz ist die Ausscheidung von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten soll eine Verlängerung des Dosisintervalls gemäß den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig abgewogen werden.

Art der Anwendung

Die Injektionslösung soll langsam injiziert oder mit einer kompatiblen Infusionslösung verdünnt infundiert werden (siehe Abschnitt 6.2).

Tramal Ampullen werden i.v. injiziert (für gewöhnlich in ein Blutgefäß unter die Dermis des Armes), i.m. (für gewöhnlich in den Gesäßmuskel) oder s.c. (unter die Haut).

Zur i.v. Administration sollen Tramal Ampullen langsam (1 ml/ min) injiziert werden.

Alternativ dazu können Tramal Ampullen mit folgenden kompatiblen Infusionslösungen verdünnt als i.v. Infusion oder als PCA (Patient Controlled Analgesia) verabreicht werden:

- 0,9 % physiologische Kochsalzlösung
- 5 % Glucoselösung
- 4,2 % Natriumhydrogenkarbonatlösung
- Ringerlösung
- Ringerlaktatlösung
- 6 % HydroxyethylstärkeLösung
- 10 % Dextranlösung
- 3,5 % Gelatinelösung

Alle geprüften Lösungen sind bis zur maximal geprüften Standzeit von 24 Stunden physikalisch-chemisch kompatibel.

Anleitung zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

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

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Tramal Ampullen sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Tramadol nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Tramal darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei akuten Vergiftungen durch Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika-, Opioid- oder andere Psychopharmaka.
- bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage angewendet haben (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten mit Epilepsie, die durch Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
- zur Behandlung bei Drogenentzug oder zur Drogensubstitution.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramal darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Opioid abhängigen Patienten, Patienten mit einer Kopfverletzung, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums oder der Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.

Bei Patienten, die auf Opioide empfindlich reagieren bzw. in der Vergangenheit bereits empfindlich auf Opioide reagiert haben, soll das Arzneimittel nur mit Vorsicht angewendet werden.

Risiken einer gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Tramal und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Tramal zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Atemdepression oder wenn ZNS – hemmende Medikamente zur Begleitmedikation gehören (siehe Abschnitt 4.5), oder die empfohlene Dosis wesentlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), da die Möglichkeit einer Atemdepression in solchen Situationen nicht ausgeschlossen werden kann.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, darunter zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko einer ZSA in Abhängigkeit von der Dosierung. Bei Patienten mit ZSA ist eine Reduzierung der Opioid-Gesamtdosis in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die mit Tramadol in der empfohlenen Dosierung behandelt wurden, ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen mit Tramadol 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.

Serotoninsyndrom

Über ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, wurde bei Patienten berichtet, die Tramadol in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln oder Tramadol allein erhielten (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.

Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen der serotonergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung.

CYP2D6-vermittelter Metabolismus

Tramadol wird durch das Leberenzym CYP2D6 metabolisiert. Wenn ein Patient einen Mangel an diesem Enzym aufweist bzw. dieses Enzym beim Patienten vollständig fehlt, lässt sich unter Umständen keine ausreichende schmerzlindernde Wirkung erzielen. Laut Schätzungen weisen bis zu 7 % der kaukasischen Population diesen Mangel auf. Wenn der Patient jedoch ein ultraschneller Metabolisierer ist, besteht selbst bei häufig verschriebenen Dosen das Risiko für die Entwicklung von <Nebenwirkungen> einer Opioid-Toxizität.

Allgemeine Symptome einer Opioid-Toxizität sind unter anderem Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, kleine Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Appetitmangel. In schweren Fällen können Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, die lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein können. Schätzungen der Prävalenz ultraschneller Metabolisierer in unterschiedlichen Populationen sind nachstehend zusammengefasst:

Population	Prävalenz in %
Afrikanisch/Äthiopisch	29 %
Afroamerikanisch	3,4 % bis 6,5%
Asiatisch	1,2 % bis 2 %
Kaukasisch	3,6 % bis 6,5%
Griechisch	6,0 %
Ungarisch	1,9 %
Nordeuropäisch	1 % bis 2 %

Postoperative Anwendung bei Kindern

In der veröffentlichten Literatur wurde darüber berichtet, dass postoperativ angewendetes Tramadol bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie wegen obstruktiver Schlafapnoe zu seltenen, aber lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen geführt hat. Wenn Tramadol Kindern zur postoperativen Schmerzlinderung verabreicht wird, sollte mit extremer Vorsicht vorgegangen werden, und es sollte eine engmaschige Überwachung auf Symptome einer Opioid-Toxizität, **einschließlich** Atemdepression, erfolgen.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Tramadol wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen, deren Atemfunktion unter Umständen eingeschränkt ist, einschließlich bei neuromuskulären Störungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder der Lunge, multiplem Trauma oder extensiven chirurgischen Eingriffen. Diese Faktoren können zu einer Verschlechterung der Symptome einer Opioid-Toxizität führen.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Tramal Ampullen können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Tramal Ampullen kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Tramal Ampullen kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Tramal Ampullen und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Wenn für Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

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

Nebenniereninsuffizienz

Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erfordern. Zu den Symptomen einer akuten oder chronischen Nebenniereninsuffizienz können z. B. starke Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, niedriger Blutdruck, extreme Müdigkeit, verminderter Appetit und Gewichtsverlust gehören.

Dieses Arzneimittel enthält 0,7 mg Natrium pro 1 ml Injektionslösung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramal darf nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmern behandelt wurden, wurden lebensbedrohende Wechselwirkungen gesehen, die das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern können während der Behandlung mit Tramal nicht ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramal und Substanzen, die ebenfalls dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung der zentralen Effekte zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Applikation von Cimetidin (Enzyminhibitor) ist aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Untersuchungen 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.

Tramadol kann Krämpfe auslösen und das Potential von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika und anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol) für das Auslösen von Krämpfen erhöhen.

Die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln, wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), MAO-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Cumarin-Derivaten (z.B. Warfarin) sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, da bei einigen Patienten erhöhte INR-Werte, in Zusammenhang mit starken Blutungen und Ekchymosen, beobachtet wurden.

Andere CYP3A4-hemmende Substanzen, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als auch möglicherweise den aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Für die opioide Aktivität benötigt Tramadolhydrochlorid eine Aktivierung über den CYP2D6 Metabolismus. Arzneimittel, welche CYP2D6 hemmen, können die Wirksamkeit von Tramadolhydrochlorid verringern.

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

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol Ampullen mit Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

10.5 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf Organentwicklung, Knochenwachstum und Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Tramadol überwindet die Plazenta. Über die Unbedenklichkeit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Beweise vor. Deshalb soll Tramadol nicht an schwangere Frauen verabreicht werden.

Tramadol beeinflusst – vor oder während der Geburt gegeben – nicht die Kontraktionsfähigkeit des Uterus. Beim Neugeborenen kann es zu in der Regel klinisch nicht relevanten Veränderungen der Atemfrequenz führen. Anhaltender Gebrauch während der Schwangerschaft kann zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Ca. 0,1 % der an der Mutter verabreichten Tramadol-Dosis gehen in die Muttermilch über.

Im Zeitraum unmittelbar nach der Geburt entspricht dies bei einer maternalen oralen Tagesdosis von bis zu 400 mg einer mittleren vom gestillten Säugling aufgenommenen Tramadol-Menge von 3 % der

maternalen, an das Körpergewicht angepassten Dosierung. Tramadol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ sollte während der Behandlung mit Tramadol nicht gestillt werden. Nach einer einmaligen Gabe von Tramadol ist es im Allgemeinen nicht notwendig, das Stillen zu unterbrechen

Fertilität

Anwendungsbeobachtungen weisen nicht auf Wirkungen von Tramadol auf die Fertilität hin. Tierstudien zeigten keine Wirkungen von Tramadol auf die Fertilität.

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

Tramal 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:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$ 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 (Herzklopfen, Tachykardie). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation mitkörperlicher Belastung auftreten.
Selten:	Bradykardie

Untersuchungen:

Selten:	erhöhter Blutdruck
---------	--------------------

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich:	Beeinflussung der Kreislaufregulation (posturale Hypotonie oder Kreislaufkollaps). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten mit körperlicher Belastung auftreten.
---------------	--

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig:	Schwindel
Häufig:	Kopfschmerzen, Benommenheit
Selten:	Parästhesien, Tremor, Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope, Sprachstörungen
Nicht bekannt:	Serotoninsyndrom.

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, Ängstlichkeit und Alpträume
---------	---

Nach Anwendung von Tramal Ampullen können psychische Nebenwirkungen auftreten, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Medikationsdauer) in Erscheinung treten. Darunter sind Stimmungsveränderungen (meist gehobene 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.

Symptome einer Arzneimittelentzugsreaktion, ähnlich der bei Opiaten, können auftreten: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Andere Symptome, die sehr selten beim abrupten Absetzen von Tramadolhydrochlorid beobachtet wurden sind: Panikattacken, schwere Angststörungen, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome (z.B. Verwirrheitszustand, Wahnvorstellungen, Störung des Ich-Erlebens, Derealisation, Paranoia).

Augenerkrankungen:

Selten:	Miosis, verschwommenes Sehen, Mydriasis
---------	---

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des 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.
---------	--

Nicht bekannt:	Schluckauf
----------------	------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Obstipation, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich: Brechreiz, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Magendruck, Blähungen), Diarrhöe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen:

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 Harnverhalten)

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig: Erschöpfung

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Tramal Ampullen kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 über das nationale Meldesystem (Adresse siehe unten*) anzuzeigen.

* Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Dazu zählen besonders Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis zum komatösen Zustand, Krämpfe und Atemdepression bis zur Atemlähmung. Des Weiteren wurde über das Auftreten eines Serotoninsyndroms berichtet.

Therapie

Es gelten die allgemeinen Notfallmaßnahmen. Halten Sie die Atemwege frei (Aspiration!) sowie Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik aufrecht.

Das Antidot bei Atemdepression ist Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. In diesen Fällen sollte Diazepam i.v. angewendet werden.

Tramadol kann durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur in geringem Maße aus dem Blutserum entfernt werden. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol – Ampullen nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Opiode: ATC-Code: N 02 AX 02

Tramadol ist ein zentral wirksames 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 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 (ein Zehntel) bis 1/6 (ein Sechstel) derjenigen von Morphin angegeben.

Kinder und Jugendliche:

Die Auswirkungen von enteraler und parenteraler Verabreichung von Tramadol wurden in klinischen Studien mit mehr als 2000 pädiatrischen Patienten im Alter von Neugeborenen bis zum Alter von 17 Jahren untersucht. Die Indikationen für die Schmerzbehandlungen, welche in diesen Studien untersucht wurden, waren Schmerzen nach Operationen (vor allem abdominal), nach chirurgischen Zahnextraktionen, infolge von Frakturen, Verbrennungen und Traumata, sowie anderer schmerzhafter Zustände, die eine analgetische Behandlung für voraussichtlich 7 Tage erforderlich machten. In Einzeldosen von bis zu 2 mg/kg oder Mehrfachdosen von bis zu 8 mg/kg pro Tag (bis maximal 400 mg pro Tag) war die Wirksamkeit von Tramadol gegenüber Placebo überlegen und größer oder gleich zu Paracetamol, Nalbuphin, Pethidin oder niedrigdosiertem Morphin. Die durchgeführten Studien bestätigten die Wirksamkeit von Tramadol. Das Sicherheitsprofil von Tramadol war bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten älter als 1 Jahr ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadol ein lineares pharmakokinetisches Profil. Nach intramuskulärer Verabreichung beim Menschen wird Tramadol rasch und vollständig absorbiert: die mittlere Serumkonzentration ($C_{\max}$) wird nach 45 Minuten erreicht, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 100 %. Die Halbwertszeit von Tramadol beträgt $0,38 \pm 0,18$ h.

Verteilung

Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,0} = 203 \pm 40$ l). Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20 %.

Tramadol überwindet die Blut-Hirn- und die Plazentaschranke. Tramadolhydrochlorid und sein Metabolit O-Desmethyltramadol finden sich in der Muttermilch in sehr geringen Mengen (0,1 % bzw. 0,02 % der verabreichten Dosis).

Metabolisation

Tramadol wird beim Menschen im Wesentlichen durch N- und O-Demethylierung sowie durch Konjugation der O-Demethylierungsprodukte mit Glucuronsäure metabolisiert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Bei den weiteren Metaboliten bestehen in quantitativer Hinsicht beträchtliche inter-individuelle Unterschiede. Im Urin wurden bisher 11 Metabolite gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Desmethyltramadol 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 einer oder beider Arten der Isoenzyme CYP3A4 und/oder CYP2D6, die an der Biotransformation von Tramadol beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seinem aktiven Metaboliten beeinflussen.

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung beträgt 90 % der Gesamtradioaktivität der verabfolgten 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.

Dosis-Wirkungslinearität

Im therapeutischen Dosisbereich zeigt Tramadolhydrochlorid pharmakokinetische Linearität. Die Relation zwischen Serumkonzentration und analgetischer Wirkung ist dosisabhängig, jedoch mit beträchtlichen Abweichungen in Einzelfällen. Eine Serumkonzentration von 100-300 ng/ml ist im Regelfall wirksam.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Leber- und Niereninsuffizienz

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-Desmethyltramadol), 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.

Kinder und Jugendliche:

Die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol nach oraler Einzeldosis und Mehrfachdosis – Verabreichung an Patienten im Alter von 1 Jahr bis zu 16 Jahren war im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen, wenn die Dosierung bezogen auf das Körpergewicht eingestellt wurde, aber mit einer höheren Inter-individuellen Variabilität in Kindern im Alter von 8 Jahren und darunter.

Bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr sind die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol untersucht, aber noch nicht vollständig charakterisiert worden. Informationen aus Studien, die diese Altersgruppe einschließen, deuten darauf hin, dass die Bildungsrate von O-Desmethyltramadol via CYP2D6 bei Neugeborenen kontinuierlich ansteigt und das Niveau der CYP2D6 – Aktivität von Erwachsenen etwa im Alter von 1 Jahr erreicht. Darüber hinaus können ein nicht ausgereiftes Glucuronidierungssystem und eine nicht ausgereifte Nierenfunktion zu einer verlangsamten Elimination und Akkumulation von O-Desmethyltramadol bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr führen.

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 Anhalt für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über der therapeutischen Dosis lagen, traten zentralnervös bedingte Erscheinungen auf: Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe, verminderte Gewichtszunahme. Ratten und Hunde tolerierten Dosen von 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg Körpergewicht oral sowie Hunde 20 mg/kg Körpergewicht rektal ohne jegliche Reaktion.

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 männliche und die weibliche Fertilität wurde. 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 zeigten keine solchen Effekte. Tramadol ist nach bisher vorliegendem Erkenntnisstand 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 Tumorzinzenzen. 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

Natriumacetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Tramal – Ampullen haben sich als inkompatibel (nicht mischbar) erwiesen mit Injektionslösungen von

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

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

Tramal 50 mg Ampullen:
Ampulle, Glasart I
Packungen mit 5 Stück à 1 ml.

Tramal 100 mg Ampullen:
Ampulle, Glasart I
Packungen mit 5 Stück à 2 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach dem Anbruch einer Ampulle Tramal ist der Rest zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Hinweis zur Handhabung der Break-Punkt-Ampulle



Die Ampulle ist mit einer Sollbruchstelle versehen und lässt sich ohne Hilfsmittel mühelos öffnen.

1. Die Ampulle drehen bis der Punkt nach oben zeigt.
2. Die Ampulle nach unten durchbrechen.

10. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal Österreich GmbH
Mariahilfer Straße 123/TOP 341
1060 Wien

10. ZULASSUNGSNUMMERN

Tramal 50 mg Ampullen: 17.692

Tramal 100 mg Ampullen: 17.690

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Tramal 50 mg Ampullen:
Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1984
Verlängerung der Zulassung: 18. Mai 2012

Tramal 100 mg Ampullen:
Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1984
Verlängerung der Zulassung: 18. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe auf Rezept, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten (S1)