FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adamon Tropfen 100 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (entsprechend 40 Tropfen) enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid entsprechend 87,84 mg Tramadol, d.h. jeder Tropfen enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid.

1 ml enthält 161,8 mg Ethanol und 200,0 mg Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Eine klare, farblose bis schwach gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art Anwendung

Dosierung
Wie bei allen Analgetika sollte die Dosierung von Tramadol der Stärke der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren
Bei mäßig starken Schmerzen erhalten Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren als Einzeldosis 50 mg Tramadolhydrochlorid (entsprechend 20 Tropfen). Tritt innerhalb von 30 -60 Minuten keine Schmerzbefreiung ein, kann eine zweite Einzeldosis von 50 mg Tramadolhydrochlorid (entsprechend 20 Tropfen) eingenommen werden.

Ist bei starken Schmerzen eine entsprechende Schmerzfreiheit nicht zu erreichen, werden als Einzeldosis 100 mg Tramadolhydrochlorid (entsprechend 40 Tropfen) eingenommen.

Die Wirkung von Tramadol hält je nach Stärke der Schmerzen bei Anwendung therapeutischen Dosen durchschnittlich 4 - 8 Stunden an.

Eine Tagesgesamtdosis von 400 mg Tramadolhydrochlorid (entsprechend 160 Tropfen) sollte nur unter besonderen klinischen Umständen überschritten werden. Bei starken Schmerzen nach Operationen oder bei der Behandlung von Tumorschmerzen können deutlich höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Adamon Tropfen sind nicht für Kinder unter 1 Jahr geeignet.

Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren erhalten als Einzeldosis 1 bis 2 mg Tramadolhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht.

In der nachfolgenden Tabelle sind typische Beispiele für die jeweiligen Altersstufen aufgeführt (1 Tropfen der Lösung zum Einnehmen enthält ca. 2,5 mg Tramadolhydrochlorid):

Alter	Körpergewicht	Tropfenanzahl pro Einzeldosis
1 Jahr	10 kg	4 – 8
3 Jahre	15 kg	6 – 12
6 Jahre	20 kg	8 - 16
9 Jahre	30 kg	12 – 24
11 Jahre	45 kg	18 - 36

Ältere Patienten
Bei akuten Schmerzen werden Adamon Tropfen zum Einnehmen nur einmal oder wenige Male eingenommen, so dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Bei chronischen Schmerzen ist im Regelfall eine Dosisanpassung bei älteren Patienten (bis 75 Jahre) ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei alten Patienten (über 75 Jahre) kann es zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit kommen. Infolgedessen sind die Dosierungsintervalle gegebenenfalls individuell zu verlängern.

(Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz bzw. Dialyse)
Bei akuten Schmerzen werden Adamon Tropfen zum Einnehmen nur wenige Male oder nur als Einzeldosis eingenommen. In diesem Falle ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Adamon Tropfen bei Patienten mit schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen. In weniger schweren Fällen sollte eine entsprechende Verlängerung des Dosierungsintervalls 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.

Tramadol sollte auf keinen Fall länger als für eine Schmerzkontrolle 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 (ggf. durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

Art der Anwendung
Die Tropfen werden mit ausreichend Wasser, unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit Adamon Tropfen sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungsziele 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

Tramadol darf nicht angewendet werden:

- Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tramadolhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Bei akuten Vergiftungen durch Alkohol, Schlafmittel, zentral wirksame Analgetika, Opioide oder Psychopharmaka,
- Patienten, die MAO-Inhibitoren (spezielle Arzneimittel gegen Depressionen) erhalten oder diese innerhalb der letzten 14 Tage vor der Therapie mit Adamon Tropfen zum Einnehmen angewendet haben.
- Patienten mit unkontrollierter Epilepsie.

Tramadol darf nicht zur Drogensubstitution bei Opiat-abhängigen Patienten angewendet werden.
Adamon Tropfen dürfen nicht bei Kindern unter 1 Jahr angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

<u>Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:</u>
Die gleichzeitige Anwendung von Adamon tropfen 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 Adamon Tropfen 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).

<u>Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)</u>
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Adamon Tropfen können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Adamon Tropfen 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 Adamon Tropfen 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 Adamon Tropfen 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 einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

Adamon Tropfen zum Einnehmen eignen sich nicht als Ersatzdroge bei opiatabhängigen Patienten. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

Serotoninsyndrom

Das Serotoninsyndrom, ein potenziell lebensbedrohlicher 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 Geisteszustandes, 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 %

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.

Nebenniereninsuffizienz
Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erfordert. 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.

Kinder und Jugendliche

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.

Vorsichtsmaßnahmen
Bei der Einnahme 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 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.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren oder eine starke Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion haben, sollte das Medikament nur mit Vorsicht angewendet werden.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Atemdepression oder bei gleichzeitiger Anwendung von ZNS-Depressiva (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn die empfohlene maximale Tagesdosis deutlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), da die Möglichkeit einer Atemdepression nicht ausgeschlossen werden kann unter diesen Umständen.

Hyperalgesie
Eine Hyperalgesie kann diagnostiziert werden, wenn ein Patient unter Langzeit-Opioidtherapie verstärkte Schmerzen aufweist. Diese können sich qualitativ und anatomisch von Schmerzen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit oder von Durchbruchsschmerzen infolge der Entwicklung einer Opioidtoleranz unterscheiden. Schmerzen, die mit einer Hyperalgesie verbunden sind, sind tendenziell diffuser als die vorbestehenden Schmerzen und weniger definiert in ihrer Ausprägung. Die Symptome der Hyperalgesie können durch eine Reduzierung der Opioiddosis abklingen.

Dieses Arzneimittel enthält 75,92 mg Alkohol (Ethanol) pro Dosis (20 Tropfen). Die Menge in einer Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1,9 ml Bier oder 0,8 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel wird keine spürbaren Auswirkungen haben.
Adamon Tropfen enthält auch Sucrose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Vormedikation mit MAO-Hemmstoffen innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen gesehen worden, die Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Dieselben Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind auch bei Tramadol nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

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

<u>Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel</u>
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).

Tramadol kann das krampfauslösende Potential von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), trizyklischen Antidepressiva (TCA), Neuroleptika und anderen die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gleichzeitige Gabe von Adamon Tropfen zum Einnehmen und Carbamazepin (Enzyminduktor) führt zu deutlich erniedrigten Serumkonzentrationen von Tramadol, welche eine Verringerung des analgetischen Effektes bewirken können und die Wirkungsdauer verkürzen können.

An Patienten, die gleichzeitig mit Cumarin-Derivaten (z. B. Warfarin) behandelt werden sollte Tramadol nur mit Vorsicht verabreicht werden, da bei einigen Patienten eine erhöhte INR und Ekchymosen beobachtet wurden.

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) und Tramadol ist nicht empfehlenswert, da theoretisch die Möglichkeit besteht, dass die analgetische Wirkung eines reinen Agonisten unter diesen Umständen abgeschwächt wird.

Die analgetische Wirkung von Tramadol wird zum Teil durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und die Steigerung der Freisetzung von Serotonin (5-HT) vermittelt. In Untersuchungen erhöhte die prä- oder postoperative Applikation des 5-HT3-Antagonisten Ondansetron bei Patienten mit postoperativen Schmerzen den Bedarf an Tramadol.

Andere CYP3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol und Erythromycin, können den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) und möglicherweise auch des aktiven O-Demethylierungsmetaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Tierexperimentelle Studien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, das Knochenwachstum und die neonatale Sterblichkeitsrate. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.
Tramadol passiert die Plazenta.
Zur Sicherheit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Beweise vor. Daher sollte Adamon Tropfen schwangeren Frauen nicht gegeben werden.
Tramadol – verabreicht vor oder während der Geburt – beeinflusst die Kontraktilität der Gebärmutter nicht. Bei Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, die in der Regel klinisch nicht relevant sind. Die chronische Anwendung während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen bei Neugeborenen führen.

Stillzeit:
Ca. 0,1 % der an die 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. Aus diesem Grund sollte Tramadol während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ sollte während der Behandlung mit Tramadol das Stillen unterbrochen werden. Nach einer einmaligen Gabe von Tramadol ist es im Allgemeinen nicht notwendig, das Stillen zu unterbrechen.

Fertilität
Beobachtungen nach der Markteinführung geben keinen Hinweis auf eine Wirkung von Tramadol auf die Fertilität. Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen von Tramadol auf die Fertilität gezeigt.

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

Adamon Tropfen zum Einnehmen können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Diese Wirkung kann durch Alkohol, bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln oder Antihistaminen verstärkt werden. Betroffene Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Arzneimittelnebenwirkungen sind Übelkeit und Schwindel, die jeweils bei mehr als 10 Prozent der Patienten auftraten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Funktionsstörungen des Herzens:

Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100):	Beeinflussung der Kreislaufregulation (Palpitation, Tachykardie, orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps). Diese unerwünschten Wirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und unter körperlicher Belastung auftreten.
Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000):	Bradykardie und Blutdruckanstieg

Störungen des Nervensystems:

Sehr häufig (≥ 1/10):	Schwindel
Häufig (≥ 1/100 bis 1/10):	Kopfschmerzen, Benommenheit
Selten (≥1/10.000 bis < 1/1.000):	Epileptiforme Krampfanfälle traten überwiegend nach Anwendung hoher Tramadol-Dosierung auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, welche die Krampfschwelle erniedrigen oder selbst krampfauslösend wirken können (z. B. Antidepressiva oder Neuroleptika, siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
	Paraesthesie und Tremor
Sehr selten (< 1/10.000):	Vertigo

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Serotoninsyndrom

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten (≥1/10.000 bis < 1/1.000):	Veränderungen im Appetit

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Hypoglykämie, Hyponatriämie

Augenleiden:

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000):	Miosis, Verschwommene Sicht, Mydriasis

Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Schluckauf

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000):	Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang nicht hergestellt werden konnte. Atemdepression, Dyspnoe. Atemdepression kann bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosierungen und bei gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfenden Substanzen auftreten (siehe Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen").

Gastrointestinale Störungen:

Sehr häufig (>1/10):	Übelkeit und Erbrechen
Häufig: (≥1/100 bis 1/10):	Obstipation, Mundtrockenheit
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100):	Brechreiz, gastrointestinale Irritationen (z. B. Magendruck, Völlegefühl), Diarrhoe

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege:

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000):	Miktionsstörungen (Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Harnverhalt)

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: (≥1/100 bis <1/10):	Schwitzen
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100):	Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Exanthem, Urtikaria)

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen:

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000):	Motorische Schwäche

Funktionsstörungen der Gefäße:

Sehr selten (< 1/10.000):	Gesichtsrötung

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle:

Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10):	Fatigue

Störungen des Immunsystems:

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000):	Allergische Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle:
In wenigen Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol über Leberenzymwerterhöhungen berichtet.

Psychische Störungen:

Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000):	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 (z. B. Entscheidungs-verhalten bzw. Wahrnehmungsstörungen),

Halluzinationen, Konfusion, Schlafstörungen und Albträume handeln.

Entzugserscheinungen ähneln den Symptomen, die während eines Opiatentzugs auftreten, und äußern sich in Agitiertheit, Angstzuständen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinalen Beschwerden.

Arzneimittelabhängigkeit
Eine längere Anwendung von Tramadol 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 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 einer Überdosierung
Im Allgemeinen sind die Symptome einer Intoxikation mit Tramadol typisch für Opioid-Analgetika. Dazu zählen Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Hypotonie, Sedierung, Koma, epileptische Anfälle, Atemdepression bis hin zu Atemlähmung. Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Behandlung einer Überdosierung
Grundsätzlich sind intensivmedizinische Maßnahmen (Beatmung und Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik) zu ergreifen. Bei Atemdepression kann Naloxon als Antidot verabreicht werden. Allerdings hat sich in tierexperimentellen Untersuchungen bei Krämpfen die Gabe von Naloxon als wirkungslos erwiesen. In einem solchen Falle sollten Benzodiazepine (intravenös) angewendet werden. Die Gabe von Naloxon kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen.
Bei Vergiftungen mit oralen Darreichungsformen wird eine Magen-Darm-Dekontamination mit Aktivkohle oder eine Magenspülung nur innerhalb der ersten zwei Stunden nach Einnahme von Tramadol empfohlen. Bei Vergiftungen mit außergewöhnlich großen Mengen kann eine spätere Magen-Darm-Dekontamination sinnvoll sein.
Hämodialyse oder Hämofiltration allein sind aufgrund der geringen Elimination von Tramadol aus dem Serum über diese Wege nicht ausreichend bzw. nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Opioide
ATC-Code: N02A X02

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 verfügt über eine antitussive Wirkung. Im Gegensatz zu Morphin besitzt Tramadol in analgetischen Dosen über einen weiten Bereich keine atemdepressive Wirkung. Die Auswirkungen von Tramadol auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 1/6 der Morphin-Wirkstärke 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

Tramadol wird nach oraler Gabe zu über 90 % resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei ca. 70 % und ist unabhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Der Unterschied zwischen resorbiertem und unmetabolisiert verfügbarem Tramadol dürfte durch einen nur geringen First-Pass-Effekt zu erklären sein. Der First-Pass-Effekt nach oraler Gabe beträgt maximal 30 %.

Nach oraler Applikation (100 mg) in flüssiger Form beläuft sich rechnerisch nach 1,2 Stunden die maximale Plasmakonzentration auf c_{max} = 309 ± 90 ng/ml und bei der gleichen Dosis in einer festen oralen Darreichungsform nach 2 Stunden c_{max} = 280 ± 49 ng/ml. Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,ß}$ = 203 ± 40 l). Die Proteinbindung ist auf 20 % beschränkt.

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

Die terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{½ß}$ beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 Stunden. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie um 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 metabolisiert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Bei den weiteren Metaboliten bestehen in quantitativer Hinsicht beträchtliche interindividuelle Unterschiede. Bisher wurden im Urin elf Metaboliten nachgewiesen. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft das O-Desmethyltramadol die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2 - 4. Seine

Halbwertszeit $t_{½ß}$ (6 gesunde Probanden) beträgt im Mittel 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 CYP2D6, die an der Biotransformation von Tramadol beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seinem aktiven Metaboliten beeinflussen
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 Eliminationshalbwertszeiten von 13,3 ± 4,9 h (Tramadol) bzw. 18,5 ± 9,4 h (O-Desmethyltramadol), in einem Extremfall von 22,3 h bzw. 36 h bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) betrugen die Werte 11 ± 3,2 h bzw. 16,9 ± 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.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Tramadol beträgt im Mittel nach intramuskulärer Applikation nahezu 100 %, nach oraler Gabe 68 % und nach rektaler Applikation 79 %. Die orale Bioverfügbarkeit von Tramadol wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Der First-Pass-Effekt stellt sich nach oraler Gabe auf maximal 30 % bzw. nach rektaler Gabe auf maximal 20 % ein.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tramadol und O-Desmethyltramadol nach oraler Einzeldosis und Mehrfachdosis -Verabreichung an Patienten im Alter von 1 Jahr bis 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 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 Eliminiation und Akkumulation von O-Desmethyltramadol bei Kindern im Alter unter 1 Jahr führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien zum tumorerzeugenden 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.

Bei wiederholter oraler und parenteraler Gabe von Tramadol über 6 bis 26 Wochen bei Ratten und Hunden und oral über 12 Monate bei Hunden ergaben hämatologische, klinisch-chemische und histologische Untersuchungen keine Hinweise auf substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen weit über der therapeutischen Dosis traten zentralnervöse Manifestationen auf: Ruhelosigkeit, Speichelfluss, Krampfanfälle und verminderte Gewichtszunahme. Ratten und Hunde tolerierten orale Dosen von 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg Körpergewicht und Hunde rektale Dosen von 20 mg/kg Körpergewicht ohne jegliche Reaktion.

Tramadoldosierungen ab 50 mg/kg pro Tag verursachten 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 Wirkungen wurden nicht beobachtet. Die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg pro Tag maternal-toxische Effekte sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumsorbat (Ph. Eur.)
Propylenglycol
Ethanol 96%
Sucrose
Polysorbat 80
Pfefferminzöl
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für Lagerbedingungen nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.
Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen mit 10 ml Inhalt mit kindergesichertem Verschluss und Tropfvorrichtung. Die Tropfvorrichtung besteht aus Polyethylen, die Schraubkappe aus Polypropylen.

Packungsgrößen:
10 ml (1 x 10 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung
20 ml (2 x 10 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung
50 ml (5 x 10 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung
100 ml (5 x (2 x 10 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klinikpackung zu 200 ml (10 x (2 x 10 ml)) sowie 500 ml (5 x 10 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung ist das Arzneimittel einer Sichtkontrolle zu unterziehen.
Zum Öffnen muss die Schraubkappe nach unten gedrückt und gleichzeitig entgegen dem Uhrzeigersinn gedreht werden. Die Kindersicherung ist nur wirksam, wenn die Schraubkappe nach Gebrauch fest zugedreht wird.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

28664.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.06.1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.04.2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig