

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tramal retard 100 mg - Filmtabletten

Tramal retard 150 mg - Filmtabletten

Tramal retard 200 mg – Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette Tramal retard 100 mg enthält 100 mg Tramadolhydrochlorid.

1 Retardtablette Tramal retard 150 mg enthält 150 mg Tramadolhydrochlorid.

1 Retardtablette Tramal retard 200 mg enthält 200 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: Laktosemonohydrat 2,55 mg in Tramal retard 100 mg und 150 mg,  
Laktosemonohydrat 2,51 mg in Tramal retard 200 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Runde, bikonvexe Filmtabletten, mit auf einer Seite eingraviertem Logo des Herstellers.



100 mg Tablette: weiße Tablette, auf der anderen Seite mit dem Zeichen T1 versehen.

150 mg Tablette: hell-orange Tablette, auf der anderen Seite mit dem Zeichen T2 versehen.

200 mg Tablette: bräunlich-orange Tablette, auf der anderen Seite mit dem Zeichen T3 versehen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen.

## **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung sollte der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

### Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die übliche Anfangsdosis beträgt 100 mg zweimal täglich, wobei sich die Einnahme morgens und abends empfiehlt. Bei unzureichender Schmerzlinderung kann die Dosis auf 150 mg oder 200 mg zweimal täglich erhöht werden.

Grundsätzlich sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden. Tagesdosen von 400 mg Wirkstoff sollten nicht überschritten werden, es sei denn, es liegen besondere medizinische Umstände dafür vor.

### Kinder unter 12 Jahre

Tramal retard ist nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahre.

### Ältere Patienten

Im Regelfall ist eine Dosisanpassung bei älteren Patienten (bis 75 Jahre) ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei Patienten (über 75 Jahre) kann es zu einer Verlängerung der Elimination kommen. Infolgedessen sind die Dosierungsintervalle gegebenenfalls abhängig von den Bedürfnissen des Patienten zu verlängern.

### Leber- und Niereninsuffizienz/Dialyse

An Patienten mit schwerer Leber- und /oder Niereninsuffizienz soll Tramal retard nicht verabreicht werden. In weniger schweren Fällen sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Betracht gezogen werden.

### **Art der Anwendung**

Die Retardtabletten sind im Ganzen, unzerteilt und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit - unabhängig von den Mahlzeiten - einzunehmen.

### **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 ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Tramal darf nicht angewendet werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- bei akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika-, Opioid- und Psychopharmakavergiftungen

- 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 Drogensubstitution

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramal darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

Abhängigkeit von Opioiden, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion sowie bei erhöhtem Hirndruck.

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

Bei der Einnahme von Tramadol in der empfohlenen Dosierung wurde über Krampfanfälle berichtet. 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.

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

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

Tramal retard – Filmpillen enthalten Lactose. Patienten mit seltener erblicher Galactose-Unverträglichkeit, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

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

Bei Patienten, die innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmer behandelt wurden, wurden lebensbedrohende Wechselwirkungen gesehen, die das Zentralnervensystem sowie die Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei Tramal nicht auszuschließen.

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.

Die Kombination von gemischten Agonisten/Antagonisten (z.B. **Buprenorphin**, **Nalbuphin**, **Pentazocin**) und Tramadol ist nicht empfehlenswert, da die theoretische Möglichkeit besteht, dass

die analgetische Wirkung eines reinen Agonisten wie Tramadol unter diesen Umständen abgeschwächt wird.

Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potential von *selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika* und anderen die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln erhöhen.

In Einzelfällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tramadol in Kombination mit anderen *serotoninergen Substanzen* wie z.B. selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRIs) oder mit MAO-Hemmern über ein Serotonin-Syndrom berichtet. Symptome eines Serotonin-Syndroms sind z.B. Verwirrtheit, Unruhe, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonus und Diarrhoe. Absetzen der serotoninergen Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Medikamentöse Gegenmaßnahmen richten sich nach der Art und Schwere der Symptome.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und *Cumarin-Derivaten* (z.B. Warfarin) sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden, da bei einigen Patienten verminderte 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 ist nicht bekannt.

In einer begrenzten Anzahl Studien steigerte die prä- oder postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten *Ondansetron* den Tramadol-Bedarf bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.

#### **4.6 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

Tramadol wird etwa zu einem Anteil von 0,1 % der mütterlichen Dosis während der Stillzeit mit der Muttermilch ausgeschieden. Tramadol soll an stillende Frauen nicht verabreicht werden. Bei einmaliger Applikation von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

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

Tramal kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Effekte wie Schläfrigkeit und Schwindel hervorrufen und dadurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit anderen psychotrop wirkenden Substanzen, im Speziellen Alkohol.

Daher soll in dieser Zeit kein Fahrzeug gelenkt und keine Maschine bedient werden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben.

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:  $< 1/10.000$

Unbekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### Herzerkrankungen:

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Beeinflussung der Kreislaufregulation (Herzklopfen, Tachykardie, orthostatische Hypotonie oder Kreislaufkollaps). Diese Nebenwirkungen können insbesondere bei intravenöser Applikation und bei Patienten auftreten, die körperlich belastet werden.

Selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): Bradykardie, erhöhter Blutdruck

##### Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Schwindel

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Kopfschmerzen, Benommenheit

Selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): Appetitveränderungen, Parästhesien, Tremor, Atemdepression, epileptiforme Krämpfe, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope

Unbekannt Sprachstörungen

Bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosierung und bei gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5) kann eine Atemdepression auftreten.

Epileptiforme 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)

##### Psychiatrische Erkrankungen:

Selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Ängstlichkeit und Alpträume

Nach Anwendung von Tramadol können verschiedenartige 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 Abhängigkeit kommen.

#### Augenerkrankungen:

Selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): Verschwommene Sicht

Unbekannt: Pupillenerweiterung

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums:

Selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): Dyspnoe (Atemnot)

Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang konnte jedoch nicht hergestellt werden.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Übelkeit

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Obstipation, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Brechreiz, gastrointestinale Irritationen (z. B. Magendruck, Blähungen), Diarrhöe

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Schwitzen

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria)

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): 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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): Miktionsstörungen (Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Dysurie und Harnverhalten)

#### Allgemeine Erkrankungen:

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Erschöpfung

Selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) Allergische Reaktionen (z.B. Atemnot, pfeifende Atemgeräusche, Hautschwellungen) und Schockreaktionen (plötzliches Kreislaufversagen) werden in seltenen Fällen beobachtet. Sie sollten unverzüglich einen Arzt aufsuchen, wenn sie Symptome wie Schwellungen von Gesicht, Zunge und/oder Rachen und/oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Hautausschlag mit gleichzeitigen Atembeschwerden bemerken.

Symptome einer Entzugsreaktion, ähnlich wie bei Opiatentzug, können auftreten. Solche Symptome sind: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Schlafstörungen, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome.

Zu den weiteren Symptomen, die beim Absetzen von Tramadol in sehr seltenen Fällen beobachtet wurden, gehören: Panikattacken, starke Ängstlichkeit, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome (Verwirrtheit, Wahnvorstellung, Entpersönlichung, Derealisation, Paranoia).

## **4.9 Überdosierung**

### **Symptome**

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis komatösem Zustand, Krämpfen und Atemdepression bis Atemlähmung zu rechnen.

### **Therapie**

Es gelten die allgemeinen Notfallregeln zum Freihalten der Atemwege (Aspiration!), Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf je nach Symptomatik. 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 retard nicht geeignet.

Im Falle einer Überdosierung bei oraler Einnahme, wird eine gastrointestinale Entgiftung mit Aktivkohle oder eine Magenspülung innerhalb von 2 Stunden nach Tramadol Überdosierung empfohlen.

## **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  $\mu$ -,  $\delta$  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.

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.

## 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

Nach Administration von Tramadol retard 100 mg – Filmtabletten wird die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max} = 141 \pm 40$  ng/ml nach 4,9 Stunden erreicht. Nach Administration von Tramadol retard 200 mg – Filmtabletten wird die maximale Plasmakonzentration  $C_{\max} = 260 \pm 62$  ng/ml nach 4,8 Stunden erreicht.

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

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).

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.

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.

### 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.

### **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.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Tramadol überwindet 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.

## **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. 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 Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Weibchen zeigten nach höheren Dosierungen (ab 50 mg/kg pro Tag) eine geringere Trächtigkeitsrate. Bei Kaninchen traten ab 125 mg/kg toxische Effekte bei Muttertieren sowie Skelettanomalien bei den Nachkommen auf.

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

Studien zum 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### *Tramal retard 100 mg*

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose 100 000 mPa's, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Tablettenhülle: Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Propylenglycol, Talkum, Titandioxid (E 171)

#### *Tramal retard 150 mg*

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose 100 000mPa's, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Tablettenhülle: Hypromellose 6 mPa's, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Propylenglycol, Talkum, Titandioxid (E 171), Chinolingelb (E 104), Eisen(III)-oxid rot (E 172).

#### *Tramal retard 200 mg*

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose 100 000 mPa's, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

Tablettenhülle: Hypromellose 6 mPa's, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Propylenglycol, Talkum, Titandioxid (E 171), Chinolingelb (E 104), Eisen(III)-oxid rot (E 172), Eisenoxid braun (E 172).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

AL/PP bzw. AL/PVC/PVDC Folienstreifen.

Packungen mit 10, 30, und 60 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Grünenthal GesmbH.

Campus 21, Liebermannstraße A01/501

A 2345 Brunn a. Gebirge

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Tramal retard 100 mg: 1-21219

Tramal retard 150 mg: 1-21218

Tramal retard 200 mg: 1-21217

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

7. November 1995/ 14. Juni 2005

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2009

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

S1, apothekenpflichtig