

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Tramadol Sandoz® UNO 150 mg Retardtabletten

Wirkstoff: Tramadolhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 Retardtablette enthält 150 mg Tramadolhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Retardtablette

Die Retardtabletten sind rund, flach, facettiert und bestehen aus einer weißen Initialschicht und einer weißen, langsam freisetzenden Schicht.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mäßig starke bis starke Schmerzen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte an die Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Generell sollte die niedrigste zur Schmerzstillung ausreichende Dosis gewählt werden.

Soweit nicht anders verordnet, soll Tramadol Sandoz UNO 150 mg wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

1 Retardtablette Tramadol Sandoz UNO 150 mg 1-mal täglich (entsprechend 150 mg Tramadolhydrochlorid/Tag). Ist eine höhere Dosis erforderlich, darf ein Einnahmeintervall von 8 Stunden nicht unterschritten werden.

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

Kinder

Tramadol Sandoz UNO 150 mg ist nicht geeignet für Kinder unter 12 Jahren.

Ältere Patienten

Im Regelfall ist eine Dosisanpassung bei Patienten bis 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei älteren Patienten über 75 Jahren kann es zu einer verlan-

gerten Elimination kommen. Daher muss, falls notwendig das Dosierungsintervall entsprechend dem Bedarf des Patienten verlängert werden.

Leber- und Niereninsuffizienz/Dialyse

Bei Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend dem individuellen Bedarf in Betracht gezogen werden.

Hinweis

Die empfohlenen Dosierungen sind Anhaltswerte. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sind immer ganz, unzerkaut, und unzerteilt mit ausreichend Flüssigkeit, unabhängig von den Mahlzeiten, einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Tramadol Sandoz UNO 150 mg sollte auf keinen Fall länger als therapeutisch unbedingt notwendig eingenommen werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine länger dauernde Schmerzbehandlung mit Tramadol Sandoz UNO 150 mg erforderlich erscheint, sollte eine sorgfältige und in kurzen Abständen regelmäßige Überprüfung erfolgen (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit ein medizinisches Erfordernis weiter besteht.

4.3 Gegenanzeigen

Tramadol Sandoz UNO 150 mg darf nicht angewendet werden

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

Tramadol Sandoz UNO 150 mg ist nicht geeignet für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tramadol Sandoz UNO 150 mg darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnah-

men 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
- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Bei Patienten, die auf Opiate empfindlich reagieren, soll Tramadol Sandoz UNO 150 mg nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Atemdepression, oder wenn gleichzeitig ZNS-dämpfende Arzneimittel verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5), oder wenn die empfohlene Tageshöchstdosis deutlich überschritten wird (siehe Abschnitt 4.9), sollte die Behandlung mit Vorsicht durchgeführt werden, da die Möglichkeit einer Atemdepression unter diesen Umständen nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei der Einnahme von Tramadol in der empfohlenen Dosierung ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Verabreichung von Dosierungen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstdosis (400 mg) hinausgehen. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle erniedrigen, kann Tramadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Patienten, die an Epilepsie leiden oder zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramadol behandelt werden.

Tramadol hat ein geringes Abhängigkeitspotenzial. Bei längerem Gebrauch können sich Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Patienten, die zu Arzneimittelmisbrauch oder Medikamentenabhängigkeit neigen, ist daher eine Behandlung mit Tramadol Sandoz UNO 150 mg nur kurzfristig und unter strengster ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Tramadol Sandoz UNO 150 mg eignet sich nicht als Ersatzdroge bei Opiat-Abhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opiat-Agonist ist, kann es Morphinentzugssymptome nicht unterdrücken.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tramadol Sandoz UNO 150 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tramadol Sandoz UNO 150 mg darf nicht mit MAO-Hemmstoffen kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

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. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind bei der Behandlung mit Tramadol Sandoz UNO 150 mg nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol Sandoz UNO 150 mg und Arzneimitteln, 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) sind aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

Bei gleichzeitiger oder vorheriger Gabe von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Verringerung des analgetischen Effektes und eine Verkürzung der Wirkungsdauer eintreten.

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 Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahydrocannabinol) erhöhen.

Die gleichzeitige Therapie mit Tramadol und serotoninergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom verursachen. Ein Serotoninsyndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome

oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:

- spontaner Klonus
- induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis
- Tremor und Hyperreflexie
- muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur > 38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus

Absetzen der serotonergen 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 erhöhte INR-Werte mit größeren Blutungen und Ekchymosen beobachtet wurden.

Andere CYP3A4-hemmende Wirkstoffe, wie Ketoconazol und Erythromycin, können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als auch möglicherweise des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht bekannt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierstudien mit Tramadol zeigten bei sehr hohen Dosen Auswirkungen auf die Organentwicklung, das Knochenwachstum und die Sterblichkeitsrate bei Neugeborenen. Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet. Tramadol passiert die Plazenta. Über die Unbedenklichkeit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine ausreichenden Beweise vor. Deshalb sollte Tramadol Sandoz UNO 150 mg nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Tramadol beeinflusst - vor oder während der Geburt gegeben - die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Beim Neugeborenen kann es zu Veränderungen der Atemfrequenz führen, die aber in der Regel klinisch nicht bedeutsam sind. Dauerhafte Anwendung während der Schwangerschaft kann zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen.

Tramadol wird in sehr geringen Mengen von etwa 0,1 % der mütterlichen Dosis in die Muttermilch ausgeschieden. Daher sollte Tramadol nicht während der Stillzeit angewendet werden. Bei einer einmaligen

Gabe 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

Tramadol Sandoz UNO 150 mg kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch Benommenheit und Schwindel das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol und anderen zentral wirkenden Arzneimitteln.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | (≥ 1/10) |
| Häufig | (≥ 1/100 bis < 1/10) |
| Gelegentlich | (≥ 1/1.000 bis < 1/100) |
| Selten | (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) |
| Sehr selten | (< 1/10.000) |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: 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 Behandlungsdauer) 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.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: Kopfschmerz, Benommenheit

Selten: Appetitveränderungen, Parästhesien, Tremor, Atemdepression, epileptiforme Krampfanfälle, unwillkürliche Muskelzuckungen, Koordinationsstörung, Synkope

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

Epileptiforme Krampfanfälle traten überwiegend nach Anwendung hoher Tramadol-Dosierungen auf oder nach gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, welche die Krampfschwelle erniedrigen können (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Häufigkeit nicht bekannt: Sprachstörungen

Augenerkrankungen

Selten: verschwommene Sicht

Häufigkeit nicht bekannt: Mydriasis

Herzkrankungen

Gelegentlich: 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: Bradykardie, erhöhter Blutdruck

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit

Gelegentlich: Brechreiz, gastrointestinale Irritationen (z. B. Magendruck, Völlegefühl), Diarrhö

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Hautreaktionen (z. B. Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: motorische Schwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Miktionsstörungen (Schwierigkei-

ten beim Wasserlassen, Dysurie und Harnverhalt)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung

Selten: allergische Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie; Symptome einer Entzugsreaktion, ähnlich wie bei Opiaten, können auftreten. Solche Symptome sind: Agitation, Ängstlichkeit, Nervosität, Insomnie, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome. Zu den weiteren Symptomen, die beim Absetzen von Tramadol in sehr seltenen Fällen beobachtet wurden, gehören: Panikanfälle, starke Ängstlichkeit, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome (z. B. Verwirrung, Wahn, Depersonalisation, Derealisation, Paranoia)

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. Als Antidot bei Atemdepression Naloxon. Bei Krämpfen war in tierexperimentellen Untersuchungen Naloxon wirkungslos. Hier sollte Diazepam i.v. angewendet werden.

Im Falle einer Vergiftung mit oralen Darreichungsformen wird eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle oder einer Magenspülung nur innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Tramadol-Einnahme empfohlen. Eine gastrointestinale Dekontamination zu späteren Zeitpunkten kann im Falle einer Vergiftung mit außergewöhnlich großen Mengen oder mit Retardformulierungen sinnvoll sein.

Tramadol wird durch Hämodialyse und Hämofiltration in geringem Maße aus dem Serum eliminiert. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol Sandoz UNO nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Opiode

ATC-Code: N02AX02

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 weniger beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 1/6 derjenigen von Morphin angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach oraler Applikation (100 mg) in flüssiger Form beträgt nach rechnerisch 1,2 Stunden die maximale Plasmakonzentration $C_{\max} = 309 \pm 90$ Nanogramm/ml und nach gleicher Dosis als feste orale Form nach 2 Stunden $C_{\max} = 280 \pm 49$ Nanogramm/ml. Tramadol besitzt eine hohe Gewebeaffinität ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Die Bindung an Serumproteine beträgt etwa 20 %.

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

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2,B}$ beträgt unabhängig von der Art der Applikation etwa 6 Stunden. Bei Patienten über 75 Jahre kann sie ungefähr 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-Demethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Bei den weiteren Metaboliten bestehen in quantitativer Hinsicht beträchtliche interindividuelle

Unterschiede. Im Urin wurden bisher 11 Metaboliten gefunden. Nach tierexperimentellen Befunden übertrifft O-Demethyltramadol die Wirkungsstärke der Muttersubstanz um den Faktor 2-4. Seine Halbwertszeit $t_{1/2,B}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 Stunden (Bereich 5,4-9,6 Stunden) und liegt in der gleichen Größenordnung wie die Halbwertszeit von Tramadol.

Die Hemmung der an der Biotransformation von Tramadol beteiligten Isoenzyme CYP3A4 und/oder CYP2D6 kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen. Bisher sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen berichtet worden.

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung beträgt 90 % der Gesamtradioaktivität der verabfolgten Dosis. Bei Störungen der Leber- oder Nierenfunktion muss mit einer geringen Verlängerung der Halbwertszeiten gerechnet werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminationshalbwertszeiten von $13,3 \pm 4,9$ Stunden (Tramadol) bzw. $18,5 \pm 9,4$ Stunden (O-Demethyltramadol), im Extremfall von 22,3 Stunden bzw. 36 Stunden bestimmt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 5 ml/min) betragen die Werte $11 \pm 3,2$ Stunden bzw. $16,9 \pm 3$ Stunden, im Extremfall 19,5 Stunden bzw. 43,2 Stunden.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei wiederholter oraler und parenteraler Applikation von Tramadol über 6 bis 26 Wochen an Ratten und Hunden sowie oral über 12 Monate an Hunden ergaben die hämatologischen, klinisch-chemischen und histologischen Untersuchungen keinen Hinweis für substanzbedingte Veränderungen. Erst nach hohen Dosen, die weit über der therapeutischen Dosis lagen, traten zentralnervös bedingte Erscheinungen auf: Bewegungsunruhe, Salivation, Krämpfe, verminderte Gewichtszunahme. Reaktionslos vertrugen Ratten und Hunde Dosen von 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg Körpergewicht oral sowie Hunde 20 mg/kg Körpergewicht rektal.

Tramadoldosierungen ab 50 mg/kg pro Tag verursachten bei Ratten toxische Ef-

ekte 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 mutagene Effekte. Tramadol ist nach vorliegendem Erkenntnismaterial als nicht mutagene Substanz einzustufen.

Studien zum tumor erzeugenden Potenzial 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

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Carboxymethylstärke-Natrium Typ A (Ph. Eur.)
mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Povidon K 25
hydriertes Rizinusöl
hochdisperses Siliciumdioxid

Hinweis für Diabetiker

1 Retardtablette enthält weniger als 0,01 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Arzneimittel sollen nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine beson-

deren Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
83607 Holzkirchen

8. ZULASSUNGSNUMMER

44610.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. Februar 2000 / 08. Februar 2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig