

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

<p>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten</p>	<p>Ein Dosierungsintervall von 6 Stunden darf nicht unterschritten werden.</p>	<p>Akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirkenden Analgetika, Opioiden oder Psychopharmaka.</p>
<p>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Jede Filmtablette enthält 75 mg Tramadolhydrochlorid, entsprechend 65,88 mg Tramadol und 650 mg Paracetamol.</p>	<p>Tramabian sollte unter keinen Umständen länger als therapeutisch unbedingt notwendig eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Wenn aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung eine wiederholte oder länger dauernde Behandlung mit Tramabian erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung erfolgen (wenn möglich mit dem Einlegen von Anwendungspausen), ob und inwieweit eine Weiterbehandlung erforderlich ist.</p>	<p>Tramabian darf nicht angewendet werden bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer erhalten oder innerhalb der vergangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Schwerwiegende Leberfunktionsstörungen. Therapeutisch nicht kontrollierte Epilepsie (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p><u>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:</u> Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Natrium.</p>		
<p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.</p>		
<p>3. DARREICHUNGSFORM Filmtablette</p> <p>Leicht orangefarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten; die Abmessung beträgt: 20 mm x 8 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.</p>	<p><u>Kinder</u> Wirksamkeit und Sicherheit bei der Einnahme von Tramabian sind für Kinder unter 12 Jahren nicht belegt worden. Eine Behandlung wird für Kinder unter 12 Jahren daher nicht empfohlen.</p> <p><u>Ältere Patienten</u> Eine Anpassung der Dosierung bei Patienten bis zu 75 Jahren ohne klinisch manifeste Leber- oder Niereninsuffizienz ist im Allgemeinen nicht notwendig. Bei älteren Patienten über 75 Jahren kann die Elimination verlängert sein. Daher kann, wenn notwendig, das Dosierungsintervall entsprechend den Bedürfnissen des Patienten verlängert werden.</p>	<p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Warnhinweise</u></p>
<p>4. KLINISCHE ANGABEN 4.1 Anwendungsgebiete Tramabian ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzzuständen.</p>	<p><u>Niereninsuffizienz/Dialyse</u> Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig erwogen werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre darf die Maximaldosis von 4 Filmtabletten Tramabian nicht überschritten werden. Um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden, sollten die Patienten vom Arzt darauf hingewiesen werden, die empfohlene Dosis nicht zu überschreiten und ohne ärztlichen Rat auf die gleichzeitige Einnahme jeglicher Arzneimittel zu verzichten, die Paracetamol (auch frei verkäuflich) oder Tramadolhydrochlorid enthalten. - Bei schwerwiegender renaler Insuffizienz (Kreatin-Clearance < 10 ml/min) wird Tramabian nicht empfohlen. - Bei Patienten mit schwerwiegender Leberfunktionsstörung sollte Tramabian nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit nicht-zirrhotischer alkoholgeschädigter Leber ist die Gefahr einer Paracetamol-Überdosierung erhöht. Bei mäßig schweren Störungen sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls sorgfältig erwogen werden. - Bei schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz wird Tramabian nicht empfohlen. - Tramadol eignet sich nicht zur Substitutionsbehandlung bei Patienten mit einer Opioidabhängigkeit. Obwohl Tramadol ein Opioid-Agonist ist, können damit die Morphin-Entzugssymptome nicht unterdrückt werden. - Über Krampfanfälle wurde bei Patienten mit entsprechender Prädisposition berichtet, sowie bei Patienten, die mit die Krampfschwelle senkenden Arzneimitteln behandelt wurden, insbesondere mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika, zentral wirksamen Analgetika oder Lokalanästhetika. Patienten, deren Epilepsie medikamentös kontrolliert ist, oder Patienten, die zu Krampfanfällen neigen, sollten nur in zwingenden Ausnahmefällen mit Tramabian behandelt werden. Über
<p>Die Einnahme von Tramabian sollte auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe auch Abschnitt 5.1).</p>	<p><u>Leberinsuffizienz</u> Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Elimination von Tramadol verzögert. Bei diesen Patienten sollte eine Verlängerung des Dosierungsintervalls entsprechend den Bedürfnissen des Patienten sorgfältig erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Da das Arzneimittel Paracetamol enthält, darf Tramabian bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).</p>	
<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung <u>Dosierung</u></p> <p><u>Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter)</u> Die Einnahme von Tramabian sollte auf Patienten beschränkt werden, deren mäßig starke bis starke Schmerzen eine Behandlung mit einer Kombination von Tramadol und Paracetamol erfordern (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<p><u>Art der Anwendung</u> Zum Einnehmen. Die Tabletten müssen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Sie können in gleiche Dosen geteilt werden. Darüber hinaus dürfen sie jedoch nicht zerkleinert oder zerkaut werden.</p>	
<p>Die Dosierung sollte individuell an die Stärke der Schmerzen und das Schmerzempfinden des Patienten angepasst werden. Im Allgemeinen sollte die niedrigste wirksame Dosis die eine Analgesie ermöglicht, gewählt werden. Eine Initialdosis von 1 Filmtablette Tramabian wird empfohlen. Nach Bedarf können weitere Dosen eingenommen werden, wobei 4 Filmtabletten (entsprechend 300 mg Tramadolhydrochlorid und 2600 mg Paracetamol) pro Tag nicht überschritten werden dürfen.</p>	<p>4.3 Gegenanzeigen Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p>	

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

Krampfanfälle bei Patienten, die Tramadol in empfohlener Dosierung erhielten, wurde berichtet. Das Risiko erhöht sich, wenn Tramadol in Dosen angewendet wird, die über der empfohlenen Höchstdosis liegen.

- Der zusätzliche Gebrauch von Opioid Agonist-Antagonisten (Nalbuphin, Buprenorphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Wirkstoffen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verordnung dieser Sedativa Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternativen Behandlungsoptionen möglich sind. Falls eine Entscheidung für die Verordnung von Tramadol TAD zusammen mit Sedativa fällt, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewandt werden und die Dauer sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sollten Anzeichen und Symptome der Atemdepression und Sedierung genau beobachten. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Auch unter therapeutischen Dosierungen kann eine Toleranzentwicklung, eine physische und psychische Abhängigkeit auftreten, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung. Die klinische Notwendigkeit einer analgetischen Behandlung sollte regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Opioid-abhängigen Patienten und bei Patienten, die bereits früher Arzneimittel missbraucht haben oder von Arzneimitteln abhängig gewesen sind, sollte eine Behandlung nur für kurze Zeit und unter medizinischer Beobachtung durchgeführt werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Tramabian ist bei Patienten mit folgenden Zuständen/Erkrankungen angezeigt: Schädeltrauma, Prädisposition zu Krampfanfällen, Gallenwegsstörungen, Schockzustand, bei verändertem Bewusstseinszustand unbekannter Ursache, bei zentraler oder peripherer Beeinträchtigung der Atemfunktion oder bei erhöhtem intrakraniellen Druck.

Eine Überdosierung von Paracetamol kann bei manchen Patienten hepatotoxisch wirken.

Auch unter therapeutischen Dosierungen und bei kurzzeitiger Anwendung können

Entzugssymptome, die denen eines Opiatentzugs ähneln, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

In einer Studie wurde darüber berichtet, dass Tramadol während einer Allgemeinanästhesie mit Enfluran und Distickstoffoxid zu verstärkter intraoperativer Rückerinnerung geführt hat. Bis weitere Daten verfügbar sind, sollte die Anwendung von Tramadol während einer flachen Anästhesie vermieden werden.

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.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit:

- *Nicht selektiven MAO-Hemmern*
Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.
- *Selektiven MAO-A-Hemmern*
Aufgrund der Erfahrung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern: Risiko des Auftretens eines Serotonin-Syndroms: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.
- *Selektiven MAO-B-Hemmern*
Zentrale Erregungssymptome, die an ein Serotonin-Syndrom erinnern: Diarrhoe, Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittern, Verwirrtheit, sogar Koma.

Eine Behandlung mit Tramadol sollte erst 2 Wochen nach Absetzen einer Behandlung mit MAO-Hemmern erfolgen.

Nicht empfohlen wird die gleichzeitige Anwendung von:

- *Alkohol*
Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Opioid-Analgetika. Das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen kann dadurch beeinträchtigt werden. Der Konsum von alkoholischen Getränken und die Einnahme von alkoholhaltigen Arzneimitteln muss vermieden werden.
- *Carbamazepin und andere Enzyminduktoren*
Durch erniedrigte Plasmaspiegel von Tramadol entsteht ein Risiko verringer-

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

<p>ter Wirksamkeit und kürzerer Wirkungsdauer.</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Opioid-Agonisten/-Antagonisten</i> (<i>Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin</i>) Abschwächung der analgetischen Wirkung aufgrund kompetitiver Rezeptorblockade mit dem Risiko des Auftretens eines Entzugssyndroms. <p><u>Begleitmedikationen, die berücksichtigt werden müssen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Tramadol kann Krämpfe induzieren und das Potential von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRIs), trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika und anderen Krampfschwelle senkenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin, Tetrahydrocannabinol) Krämpfe auszulösen, erhöhen. – Gleichzeitige therapeutische Verwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRIs), MAO-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann Serotonin-Toxizität verursachen. Anzeichen eines Serotonin-Syndroms sind: <ul style="list-style-type: none"> – Spontaner Klonus – Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis – Zittern und Hyperreflexie – Hypertonie und eine Körpertemperatur > 38°C und induzierbarer oder okulärer Klonus. Das Absetzen serotonerger Arzneimittel führt im Allgemeinen zu einer schnellen Zustandsverbesserung. Die Behandlung hängt von der Art und Schwere der Symptome ab. – <i>Andere Opioid-Derivate</i> (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), <i>Benzodiazepine und Barbiturate</i>: erhöhtes Risiko einer Atemdepression, die im Falle einer Überdosierung letal sein kann. – <i>Andere zentral dämpfende Arzneimittel</i>, wie z. B. andere Opioid-Derivate (einschließlich Antitussiva und Substitutionsbehandlungen), Barbiturate, Benzodiazepine, andere Anxiolytika, Schlafmittel, sedativ wirkende Antidepressiva, sedativ wirkende Antihistaminika, Neuroleptika, zentral wirkende Antihypertensiva, Thalidomid und Baclofen. Diese Arzneimittel können die zentrale Dämpfung verstärken. Das Reaktionsvermögen und die Fähigkeit 	<p>zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen können beeinträchtigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Wirkstoffen erhöht wegen zusätzlicher depressiver Effekte auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt bleiben (siehe Abschnitt 4.4). – Aufgrund von Berichten über erhöhte INR mit schweren Blutungen und Ekchymosen bei einigen Patienten ist bei gleichzeitiger Anwendung von Tramabian und <i>Cumarin-Derivaten</i> (z. B. Warfarin) Vorsicht geboten. – <i>Andere CYP3A4-hemmende Substanzen</i>, wie z. B. Ketoconazol und Erythromycin können sowohl den Metabolismus von Tramadol (N-Demethylierung) als wahrscheinlich auch den des aktiven O-demethylierten Metaboliten hemmen. Die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht untersucht worden. – In einer begrenzten Anzahl von Studien wurde beobachtet, dass die prä- oder postoperative Anwendung des antiemetischen 5-HT₃ Antagonisten <i>Ondansetron</i> den Bedarf an Tramadol bei Patienten mit postoperativem Schmerz erhöht. <p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Da es sich bei Tramabian um eine fixe Kombination von Wirkstoffen handelt, die Tramadol enthält, sollte dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.</p> <p><u>Angaben zu Paracetamol:</u></p> <p>Eine große Datenmenge zu Schwangeren weist weder auf eine Fehlbildungen verursachende noch auf fetale/neonatale Toxizität hin. Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf.</p> <p><u>Angaben zu Tramadol:</u></p> <p>Tramadol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da nicht genügend Daten vorliegen, um die Sicherheit von Tramadol bei Schwangeren zu beurteilen. Tramadol beeinflusst - vor oder während der Geburt gegeben - die Kontraktionsfähigkeit des Uterus nicht. Beim Neugeborenen kann es zu - in der Regel klinisch nicht relevanten - Veränderungen der Atemfrequenz führen. Eine Langzeitbe-</p>	<p>handlung während der Schwangerschaft kann, aufgrund eines Gewöhnungseffektes, nach der Geburt zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Da es sich bei Tramabian um eine fixe Kombination von Wirkstoffen handelt, die Tramadol enthält, sollte dieses Arzneimittel nicht mehr als einmal während der Stillzeit eingenommen werden, andernfalls sollte das Stillen während der Behandlung mit Tramadol unterbrochen werden.</p> <p><u>Angaben zu Paracetamol:</u></p> <p>Paracetamol wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch nicht in klinisch bedeutsamer Menge. Die publizierten Literaturdaten sprechen nicht für eine Kontraindikation von Paracetamol bei stillenden Müttern, wenn das Arzneimittel Paracetamol als einzigen Wirkstoff enthält.</p> <p><u>Angaben zu Tramadol:</u></p> <p>Etwa 0,1% der mütterlichen Tramadol-Dosis wird in die Muttermilch ausgeschieden. In der Zeit unmittelbar nach der Geburt nimmt ein gestillter Säugling bei einer oralen mütterlichen Tramadol-Dosis von bis zu 400 mg im Mittel 3 % der mütterlichen gewichtsbezogenen Dosis auf. Aus diesem Grund sollte Tramadol in der Stillzeit nicht eingenommen oder das Stillen während einer Behandlung mit Tramadol unterbrochen werden. Bei einmaliger Anwendung von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Die Überwachung nach Markteinführung deutet nicht auf einen Effekt von Tramadol auf die Fertilität hin. Studien an Tieren haben keinen Effekt von Tramadol auf die Fertilität gezeigt. Es wurden keine Fertilitätsstudien mit der Kombination von Tramadol und Paracetamol durchgeführt.</p> <p>4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</p> <p>Tramadolhydrochlorid kann Schwindel und Schläfrigkeit verursachen, was durch Alkohol oder andere zentral dämpfende Arzneimittel verstärkt werden kann. Betroffene Patienten sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen die während der Behandlung mit Tramabian auftreten können, werden der Häufigkeit nach in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p>
--	---	--

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

<ul style="list-style-type: none"> - 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 ($< 1/10.000$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) <p>Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.</p>	<p>Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während klinischer Studien mit Paracetamol/Tramadol-Kombinationen, die bei mehr als 10% der Patienten beobachtet wurden, waren Übelkeit, Benommenheit und Schläfrigkeit.</p>
--	---	--

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen geordnet nach Organsystemen:

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Stimmungsänderungen (Angstzustände, Nervosität, Euphorie) Schlafstörungen	Depression, Halluzinationen, Alpträume	Delirium, Arzneimittelabhängigkeit	Missbrauch*	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen, Zittern	unwillkürliche Muskelkontraktionen, Paresthesien, Amnesie	Ataxie, Krampfanfälle, Synkope, Sprachstörungen		
Augenerkrankungen				Miosis, Mydriasis, verschwommene Sicht		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			
Herzkrankungen			Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie			
Gefäßkrankungen			Hypertonie, Hitzewallungen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Blähungen	Dysphagie, Meläna			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schwitzen, Pruritus	Hautreaktionen (z. B. Hautausschläge, Urtikaria)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Albuminurie, Miktionsstörungen (Dysurie und Harnverhalten)			
Allgemeine Erkrankungen und			Schüttelfrost, Schmerzen im			

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

Beschwerden am Verabreichungsort			Brustkorb			
Untersuchungen			erhöhte Transaminasen			

*Nach der Markteinführung berichtet.

Folgende Nebenwirkungen von denen bekannt ist, dass sie unter Tramadol oder Paracetamol auftreten können, können nicht ausgeschlossen werden, auch wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden:

Tramadol:

- Orthostatische Hypotonie, Bradykardie, Kollaps (Tramadol).
- Anwendungsbeobachtungen über Tramadol zeigten selten Veränderungen der Warfarin-Wirkung einschließlich Verlängerung der Prothrombinzeit.
- In seltenen Fällen: allergische Reaktionen mit respiratorischen Symptomen (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmen, Giemen, angioneurotisches Ödem) und Anaphylaxie.
- In seltenen Fällen: Appetitveränderungen, motorische Schwäche und Atemdepression.
- Nach Anwendung von Tramadol 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).
- Über eine Verschlimmerung von Asthma wurde berichtet. Ein Kausalzusammenhang wurde jedoch nicht hergestellt.
- Symptome einer Entzugsreaktion, 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 Angstzustände, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und atypische ZNS-Symptome.

Paracetamol:

- Nebenwirkungen von Paracetamol sind selten, jedoch können Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, vorkommen. Es gibt Berichte über Fälle von Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie und Agranulozytose. Ein Kausalzusammen-

hang mit Paracetamol wurde aber nicht hergestellt.

- Verschiedene Berichte deuten darauf hin, dass Paracetamol zusammen mit Warfarin-ähnlichen Verbindungen angewendet, Hypoprothrombinämie hervorrufen kann. In anderen Studien wurde keine Änderung der Prothrombinzeit gefunden.
- Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Hautreaktionen wurden berichtet.

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

Tramabian ist eine fixe Kombination von Wirkstoffen. Im Fall einer Überdosierung können Anzeichen und Symptome einer Vergiftung von Tramadol, Paracetamol oder von beiden Wirkstoffen auftreten.

Symptome einer Tramadol-Überdosierung

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika (Opioiden) zu erwarten. Insbesondere ist mit Miosis, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zu Koma, Krämpfen und Atemdepression bis hin zu Atemstillstand zu rechnen.

Symptome einer Paracetamol-Überdosierung

Eine Überdosierung ist insbesondere bei kleinen Kindern besorgniserregend. Symptome einer Paracetamol-Überdosierung innerhalb der ersten 24 Stunden sind Blässe, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Bauchschmerzen. Leberschädigungen können 12 bis 48 Stunden nach Einnahme deutlich werden. Anomalien des Glucose-Stoffwechsels und metabolische Azidose können auftreten. Bei schwerer Intoxikation kann Leberversagen zu Enzephalopathie, Koma und Tod führen. Akutes Nierenversagen

mit akuter tubulärer Nekrose kann sich selbst bei Abwesenheit schwerer Leberschäden entwickeln. Über kardiale Arrhythmien und Pankreatitis wurde berichtet.

Bei Erwachsenen, die 7,5 - 10 g oder mehr Paracetamol eingenommen haben, ist eine Leberschädigung möglich. Es wird angenommen, dass ein dabei im Übermaß gebildeter toxischer Metabolit (der bei Einnahme normaler Paracetamol-Dosen gewöhnlich ausreichend über Glutathion entgiftet wird) irreversibel an Lebergewebe gebunden wird.

Notfallbehandlung

- Sofortige Einweisung in eine Spezialabteilung.
- Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf.
- Vor Einleitung der Behandlung sollte so bald wie möglich eine Blutprobe entnommen werden, um die Plasmaspiegel von Paracetamol und Tramadol zu bestimmen und um Leberfunktionstests durchzuführen.
- Bei Überdosierung sollten zu Beginn Leberfunktionstests durchgeführt und in 24-stündigen Abständen wiederholt werden. Üblicherweise wird eine Erhöhung von Leberenzymen (ASAT, ALAT) beobachtet, die sich im Verlauf von einer oder zwei Wochen normalisiert.
- Magenentleerung durch Auslösen von Erbrechen (wenn der Patient bei Bewusstsein ist) oder durch Magenspülung.
- Unterstützende Maßnahmen wie Freihalten der Atemwege, und Aufrechterhaltung der kardiovaskulären Funktion sollten eingeleitet werden: Naloxon sollte als Antidot bei Atemdepression gegeben werden; bei Krampfanfällen sollte Diazepam verabreicht werden.
- Tramadol wird durch Hämodialyse oder Hämofiltration nur geringfügig aus dem Serum entfernt. Aus diesem Grund sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramabian nicht geeignet.

Unverzögliches Handeln ist bei der Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung unabdingbar. Selbst wenn signifikante frühe Symptome fehlen, sollte der Patient zur sofortigen Betreuung

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

unverzüglich in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Jeder Erwachsene und Jugendliche, der etwa 7,5 g oder mehr Paracetamol in den vergangenen 4 Stunden eingenommen hat oder jedes Kind, das ≥ 150 mg/kg Paracetamol in den vergangenen 4 Stunden zu sich genommen hat, sollte einer Magenspülung unterzogen werden. Um das Risiko einer sich entwickelnden Leberschädigung abzuklären (mittels des Paracetamol-Überdosierungs-Nomogramms) sollten die Blutkonzentrationen von Paracetamol erst nach mehr als 4 Stunden nach der Überdosierung bestimmt werden. Es kann erforderlich sein, oral Methionin oder intravenös N-Acetylcystein (NAC), das noch mindestens bis 48 Stunden nach Überdosierung einen vorteilhaften Effekt haben kann, zu verabreichen. Den größten Nutzen hat intravenöses NAC, wenn mit der Anwendung innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung begonnen wird. Die Verabreichung von NAC sollte jedoch auch erfolgen, wenn mehr als 8 Stunden seit der Überdosierung verstrichen sind, und sollte während der gesamten Therapiedauer fortgesetzt werden. Wenn eine massive Überdosierung vermutet wird, sollte die Behandlung mit NAC sofort begonnen werden. Generelle unterstützende Maßnahmen müssen verfügbar sein.

Unabhängig von der vom Patienten angegebenen Paracetamol-Dosis sollte so schnell wie möglich als Antidot N-Acetylcystein oral oder intravenös verabreicht werden, wenn möglich, innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode in Kombination mit nichtopioiden Analgetika, Tramadol und Paracetamol ATC-Code: N02AJ13.

Analgetika

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Tramadol ist ein nicht selektiver reiner Agonist an μ -, δ - und κ -Opioid-Rezeptoren mit einer größeren Affinität zu 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 über einen weiten Bereich analgetischer Dosen keine atemdepressive Wirkung. Ebenso wird die gastrointestinale Motilität nicht beeinflusst. Die Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System sind im Allge-

meinen gering. Die Wirkstärke von Tramadol wird mit 1/10 bis 1/6 derjenigen von Morphin angegeben.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus der analgetischen Eigenschaften von Paracetamol ist nicht bekannt; hierzu können sowohl zentrale als auch periphere Wirkungen gehören.

Tramabian ist als Analgetikum der Stufe II des WHO-Schmerz-Stufenschemas einzuordnen und sollte vom Arzt entsprechend verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tramadol wird in racemischer Form angewendet und die [-] und [+] -Formen von Tramadol und seinem Metaboliten M1 sind im Blut nachweisbar. Tramadol wird zwar nach der Applikation schnell resorbiert, seine Resorption ist jedoch langsamer als die von Paracetamol (und seine Halbwertszeit ist länger).

Nach einmaliger Einnahme einer Tablette Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg) werden maximale Plasmakonzentrationen von 64,3/55,5 ng/ml [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 4,2 μ g/ml (Paracetamol) nach 1,8 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] bzw. 0,9 h (Paracetamol) erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeiten $t_{1/2}$ betragen 5,1/4,7 h [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] und 2,5 h (Paracetamol).

In Pharmakokinetik-Studien an gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter Einnahme von Tramabian wurden keine klinisch signifikanten Änderungen der Kinetik-Parameter der Wirkstoffe im Vergleich zur Anwendung der einzelnen Wirkstoffe beobachtet.

Resorption

Das racemische Tramadol wird nach Einnahme schnell und praktisch vollständig resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit einer einmaligen 100 mg-Dosis beträgt ca. 75 %. Nach wiederholter Gabe ist die Bioverfügbarkeit erhöht und beträgt ca. 90 %.

Nach Einnahme von Tramabian wird Paracetamol schnell und fast vollständig resorbiert. Die Resorption findet überwiegend im Dünndarm statt. Maximale Plasmakonzentrationen von Paracetamol werden nach einer Stunde erreicht und werden durch die gleichzeitige Anwendung von Tramadol nicht beeinflusst.

Die Einnahme von Tramabian mit Nahrungsmitteln hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Peak-Konzentrationen im Plasma oder das

Ausmaß der Resorption von Tramadol oder Paracetamol. Tramabian kann deshalb unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

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

Paracetamol scheint in die meisten Körpergewebe, mit Ausnahme von Fettgewebe, verteilt zu werden. Sein scheinbares Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,9 l/kg. Ein verhältnismäßig kleiner Anteil von Paracetamol (~ 20 %) ist an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Tramadol wird nach Einnahme in erheblichem Umfang metabolisiert. Ca. 30 % der Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin, 60 % der Dosis als Metaboliten ausgeschieden.

Tramadol wird durch O-Demethylierung (katalysiert durch das Enzym CYP2D6) zu seinem Metaboliten M1 und durch N-Demethylierung (katalysiert durch CYP3A) zu seinem Metaboliten M2 metabolisiert. M1 wird durch N-Demethylierung und durch Konjugation mit Glucuronsäure weiter verstoffwechselt. Die Eliminationshalbwertszeit von M1 aus dem Plasma beträgt 7 Stunden. Der Metabolit M1 besitzt analgetische Eigenschaften und ist wirksamer als die Ausgangssubstanz. Die Plasmakonzentration von M1 ist mehrfach niedriger als die von Tramadol und sein Beitrag zur klinischen Wirkung verändert sich bei wiederholter Verabreichung kaum.

Paracetamol wird hauptsächlich in der Leber über zwei Hauptbiotransformationswege metabolisiert: Konjugation mit Glucuronsäure und Schwefelsäure. Der letztgenannte Abbauweg kann bei Dosierung über dem therapeutischen Bereich sehr schnell gesättigt sein. Eine kleine Fraktion (weniger als 4 %) wird über Cytochrom P 450 zu der aktiven Zwischenform (N-Acetylbenzochinonimin) metabolisiert, die unter normalen Anwendungsbedingungen schnell über reduziertes Glutathion entgiftet und als Konjugat mit Cystein und Mercaptursäure über den Urin ausgeschieden wird. Nach erheblicher Überdosierung ist die Menge des toxischen Metaboliten jedoch erhöht.

Elimination

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden.

Die Halbwertszeit von Paracetamol beträgt bei erwachsenen Patienten ca. 2 bis 3 Stun-

Tramabian® 75 mg/650 mg Filmtabletten

<p>den. Sie ist bei Kindern kürzer und bei Neugeborenen und Patienten mit Leberzirrhose leicht verlängert. Paracetamol wird hauptsächlich über eine dosisabhängige Bildung von Glucuronsäure- und Sulfat-Konjugaten ausgeschieden. Weniger als 9 % von Paracetamol wird in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit von beiden Substanzen verlängert.</p> <p>5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Mit der fixen Kombination (<i>Tramadol und Paracetamol</i>) wurden keine präklinischen Studien zur Beurteilung ihrer Kanzerogenität, ihrer Mutagenität oder ihrer Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt.</p> <p>Beim Nachwuchs von Ratten wurden nach oraler Behandlung mit der <i>Kombination Tramadol/Paracetamol</i> keine wirkstoffbezogenen teratogenen Effekte beobachtet.</p> <p>Es wurde gezeigt, dass die <i>Tramadol/Paracetamol-Kombination</i> bei Ratten in maternal-toxischer Dosierung (50/434 mg/kg Tramadol/Paracetamol), d.h. bei einer Dosis entsprechend dem 8,3-fachen der maximalen therapeutischen Dosis beim Menschen, embryotoxisch und fetotoxisch wirkt. Teratogene Wirkungen wurden bei dieser Dosis nicht beobachtet. Die Embryo- und Fetotoxizität führte zu einem geringeren Gewicht der Feten und einer Zunahme der Anzahl an überzähligen Rippen. Niedrigere Dosierungen (10/87 und 25/217 mg/kg Tramadol/Paracetamol) mit geringerer maternal-toxischer Wirkung hatten keine toxischen Effekte auf Embryo oder Fetus.</p> <p>Die Ergebnisse von klassischen Mutagenitätstests zeigten kein potenzielles genotoxisches Risiko von <i>Tramadol</i> für den Menschen auf.</p> <p>Die Ergebnisse von Kanzerogenitätstests weisen nicht auf ein potenzielles Risiko von <i>Tramadol</i> für den Menschen hin.</p> <p>Tierstudien mit <i>Tramadol</i> zeigten bei sehr hohen Dosen Wirkungen auf die Organentwicklung, Ossifikation und Mortalität der Neugeborenen in Verbindung mit maternaler Toxizität auf. Fertilität, Reproduktionsleistung und Entwicklung der Nachkommen waren nicht beeinträchtigt. <i>Tramadol</i> überwindet die Plazentaschranke. Nach oraler Gabe von <i>Tramadol</i> in Dosen bis 50 mg/kg an männliche und bis 75 mg/kg an weibliche Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.</p>	<p>Umfangreiche Untersuchungen ergaben keinen Beleg für ein relevantes genotoxisches Risiko von <i>Paracetamol</i> bei therapeutischen (d.h. nicht toxischen) Dosen.</p> <p>Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keinen Beleg für bedeutsame tumorogene Wirkungen von <i>Paracetamol</i> bei nicht hepatotoxischen Dosierungen.</p> <p>Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung von <i>Paracetamol</i> bezüglich der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.</p> <p>6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile <u>Tablettenkern</u> Vorverkleisterte Stärke (Mais) Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.) Mikrokristalline Cellulose Magnesiumstearat (Ph.Eur.)</p> <p><u>Filmüberzug</u> Hypromellose Macrogol 400 Polysorbat 80 Titandioxid (E171) Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Eisen(III)-oxid (E172)</p> <p>6.2 Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.</p> <p>6.3 Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre</p> <p>6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.</p> <p>6.5 Art und Inhalt des Behältnisses Kindersichere Blisterpackung (PVC/PVDC weiße Folie, Papier/Aluminiumfolie): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 und 100 Filmtabletten (Blisterpackung mit 10 Filmtabletten) in einer Faltschachtel.</p> <p>Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.</p> <p>6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.</p> <p>7. INHABER DER ZULASSUNG TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Straße 5</p>	<p>27472 Cuxhaven Deutschland Tel.: (04721) 606 0 Fax: (04721) 606 333 E-Mail: info@tad.de</p> <p>8. ZULASSUNGSNUMMER 93508.00.00</p> <p>9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Januar 2015 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. September 2019</p> <p>10. STAND DER INFORMATION 10.2019</p> <p>11. VERKAUFSABGRENZUNG Verschreibungspflichtig</p>
---	--	---