

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Tramadolhydrochlorid und 25 mg Dexketoprofen (als Dexketoprofen-Trometamol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Weißer oder fast weißer, ovale, bikonvexe Filmtabletten, die auf einer Seite mit K gekennzeichnet und auf der anderen Seite der Tablette mit einer Bruchkerbe versehen sind. Abmessungen der Tablette: etwa 13 mm x 8 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Kurzzeitbehandlung von akuten mittelstarken bis starken Schmerzen bei erwachsenen Patienten, deren Schmerzen eine Kombination von Tramadol und Dexketoprofen erfordern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Filmtablette (entsprechend 75 mg Tramadolhydrochlorid und 25 mg Dexketoprofen). Weitere Dosen können nach Bedarf eingenommen werden, wobei der Abstand zwischen den einzelnen Dosen mindestens 8 Stunden betragen sollte. Die Gesamttagesdosis sollte drei Filmtabletten pro Tag nicht überschreiten (entsprechend 225 mg Tramadolhydrochlorid und 75 mg Dexketoprofen).

Tradexdolor ist nur für die kurzfristige Anwendung bestimmt und die Behandlung muss streng auf die symptomatische Periode beschränkt sein und darf auf keinen Fall länger als 5 Tage dauern. Die Umstellung auf ein Analgetikum mit nur einem Wirkstoff sollte je nach Schmerzintensität und Reaktion des Patienten erwogen werden.

Unerwünschte Wirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste Anzahl von Dosen für die kürzeste Dauer verwendet wird, die zur Kontrolle der Symptome erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist die empfohlene Anfangsdosis eine Filmtablette; weitere Dosen können nach Bedarf eingenommen werden, wobei das Dosierungsintervall mindestens 8 Stunden beträgt und die Tagesgesamtdosis von 2 Filmtabletten (entsprechend 150 mg Tramadolhydrochlorid und 50 mg Dexketoprofen) nicht überschritten werden darf. Eine Erhöhung der Dosis auf maximal 3 Filmtabletten pro Tag, wie sie für die Allgemeinbevölkerung empfohlen wird, kann erst erfolgen,

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

wenn eine gute allgemeine Verträglichkeit festgestellt wurde. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten über 75 Jahren vor, daher sollte Tradexdolor bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten die Therapie mit einer reduzierten Anzahl von Dosen (Tagesgesamtdosis 2 Filmtabletten Tradexdolor) beginnen und engmaschig überwacht werden.

Tradexdolor sollte nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen:

Die anfängliche Tagesgesamtdosis sollte bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60-89 ml/min) auf 2 Filmtabletten Tradexdolor reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tradexdolor sollte nicht bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tradexdolor bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Daher sollte Tradexdolor bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tradexdolor sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) eingenommen werden. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert die Resorptionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb wird empfohlen, für einen schnelleren Wirkungseintritt die Filmtabletten mindestens 30 Minuten vor den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Die für Dexketoprofen und Tramadol als Einzelwirkstoffe angegeben Gegenanzeigen sollten beachtet werden.

Dexketoprofen darf in den folgenden Fällen nicht verabreicht werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Dexketoprofen, andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten, bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z. B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis auslösen oder Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme verursachen;
- bei bekannten photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen während einer Behandlung mit Ketoprofen oder Fibraten;
- bei Patienten mit aktiven peptischen Ulzera/gastrointestinalen Blutungen oder bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen in der Anamnese;
- bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen in Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren NSAR-Therapie;
- bei Patienten mit chronischer Dyspepsie;
- bei Patienten mit anderen aktiven Blutungen oder Blutungsstörungen;
- bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa;
- bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz;

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

- bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 59 ml/min);
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C);
- bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese oder anderen Koagulopathien;
- bei Patienten mit schwerer Dehydratation (hervorgerufen z. B. durch Erbrechen, Durchfall oder unzureichende Flüssigkeitsaufnahme).

Tramadol darf in den folgenden Fällen nicht verabreicht werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Tramadol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Patienten mit akuter Intoxikation durch Alkohol, Hypnotika, Analgetika, Opioide oder psychotrope Substanzen;
- bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder innerhalb der letzten 14 Tage eingenommen haben (siehe Abschnitt 4.5);
- bei Patienten mit Epilepsie, die durch eine Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann (siehe Abschnitt 4.4);
- bei schwerer Atemdepression.

Tradexdolor ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die für Dexketoprofen und Tramadol als Einzelwirkstoffe angegeben sind, sollten beachtet werden.

Dexketoprofen

Bei Patienten mit allergischen Erkrankungen in der Anamnese sollte Dexketoprofen mit Vorsicht verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Dexketoprofen mit anderen NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome oder schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Wenn bei Patienten, die Dexketoprofen erhalten, Blutungen oder Ulzera auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei höheren NSAR-Dosen ist das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen bei Patienten mit einer Ulkus-Vorgeschichte – insbesondere, wenn Blutungen oder Perforation auftraten (siehe Abschnitt 4.3) – und bei älteren Menschen erhöht.

Wie bei allen NSAR muss nach jeglicher Vorgeschichte einer Ösophagitis, Gastritis und/oder eines peptischen Ulkus gesucht werden, um ihre völlige Heilung vor Therapiebeginn mit Dexketoprofen zu gewährleisten. Patienten mit gastrointestinalen Symptomen oder gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes kontrolliert werden, insbesondere auf gastrointestinale Blutungen.

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlimmern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei diesen Patienten sollte eine Kombinationstherapie mit schützenden Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmern) erwogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig eine

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure benötigen oder andere Arzneimittel, die wahrscheinlich das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinalen Problemen in der Vorgeschichte, insbesondere wenn es ältere Patienten sind, sollten über jegliche ungewöhnlichen abdominalen Symptome berichten (insbesondere gastrointestinale Blutungen), insbesondere zu Behandlungsbeginn.

Zu Vorsicht sollte Patienten geraten werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko von Ulzerationen oder Blutungen erhöhen können, wie orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Renale Sicherheit

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei diesen Patienten kann die Anwendung von NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, zu Flüssigkeitsretention und zu Ödemen führen. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten, die Diuretika erhalten oder solchen, die eine Hypovolämie entwickeln können, da bei ihnen ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko besteht.

Eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme ist während der Behandlung sicherzustellen, um einer Dehydratation und einer möglicherweise assoziierten erhöhten Nephrotoxizität vorzubeugen.

Wie alle NSAR kann Dexketoprofen die Plasmaspiegel von Harnstickstoff und Kreatinin erhöhen. Wie andere Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese kann es Nebenwirkungen im renalen System verursachen, die zu Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis, Papillennekrose, nephrotischem Syndrom und akutem Nierenversagen führen können.

Hepatische Sicherheit

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Wie andere NSAR kann Dexketoprofen eine vorübergehende leichte Erhöhung einiger Leberwerte und einen signifikanten Anstieg der Aspartat-Transaminase (AST), auch bekannt als Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), und Alanin-Transaminase (ALT), auch bekannt als Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT), bewirken. Steigen diese Werte deutlich an, muss die Therapie abgebrochen werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Sicherheit

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden. Besondere Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Anamnese, insbesondere bei solchen mit früheren Episoden von Herzinsuffizienz, weil bei diesen ein erhöhtes Risiko einer erneuten Herzinsuffizienz besteht.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Dexketoprofen auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, kongestiver Herzinsuffizienz, manifester ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Dexketoprofen behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Beginn einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Alle nicht-selektiven NSAR können durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese die Plättchenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Daher wird die Anwendung von

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Dexketoprofen bei Patienten, die eine andere die Blutgerinnung beeinflussende Therapie erhalten, wie Warfarin oder andere Cumarine oder Heparine, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen, von denen einige tödlich verlaufen, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für diese Reaktionen scheint bei Patienten zu Beginn der Therapie am höchsten zu sein, wobei der Beginn der Reaktion in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats auftritt. Dexketoprofen sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt werden.

Ältere Patienten:

Bei älteren Menschen treten häufiger unerwünschte Nebenwirkungen von NSAR auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Bei älteren Menschen ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass sie unter einer eingeschränkten Nieren-, Herz-Kreislauf- oder Leberfunktion leiden (siehe Abschnitt 4.2).

Maskierung der Symptome einer zugrundeliegenden Infektion

Dexketoprofen kann die Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakterielle verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn dieses Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion angewendet wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patient sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

In Ausnahmefällen können Varizellen die Ursache für schwere infektiöse Komplikationen der Haut und der Weichteile sein. Bisher kann nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR zur Verschlimmerung dieser Infektionen beitragen. Daher ist es ratsam, die Einnahme von Dexketoprofen bei Varizellen zu vermeiden.

Weitere Informationen:

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit:

- einer angeborenen Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrrie),
- Dehydratation,
- direkt nach einem größeren operativen Eingriff.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) sind in sehr seltenen Fällen beobachtet worden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn erste Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach einer Einnahme von Dexketoprofen auftreten. Abhängig von den Symptomen müssen medizinisch notwendige Schritte durch medizinisches Fachpersonal eingeleitet werden.

Asthma-Patienten mit chronischem Schnupfen, chronischer Sinusitis und/oder Nasenpolypen haben ein höheres Allergierisiko gegenüber Acetylsalicylsäure und/oder NSAR als der Rest der Bevölkerung. Die Anwendung dieses Arzneimittels kann Asthmaanfälle oder Bronchospasmen verursachen, insbesondere bei Patienten, die allergisch gegen Acetylsalicylsäure oder NSAR sind (siehe Abschnitt 4.3).

Dexketoprofen sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutbildungsstörungen, systemischem Lupus erythematodes oder Mischkollagenose.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tradexdolor bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht erwiesen. Daher sollte Tradexdolor bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Tramadol

Tramadol darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Opioid abhängigen Patienten, bei Patienten mit Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese, Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion oder mit erhöhtem Hirndruck.

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

Bei Patienten mit Atemdepression, oder bei Patienten, die gleichzeitig ZNS-dämpfende Arzneimittel anwenden (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 Patienten, die Tramadol in der empfohlenen Dosierung eingenommen haben, ist über Krampfanfälle berichtet worden. Ein erhöhtes Risiko kann bei der Anwendung von Dosen bestehen, die über die empfohlene Tageshöchstdosis (400 mg) hinausgehen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, 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.

Es kann sich eine Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit entwickeln, insbesondere nach längerem Gebrauch. Bei Patienten, die zu Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit neigen, sollte die Behandlung mit Tramadol nur für kurze Zeit unter strenger ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Wenn ein Patient die Therapie mit Tramadol nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu verringern, um Entzugerscheinungen zu vermeiden.

Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Tradexdolor 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 Tradexdolor zusammen mit Sedativa fällt, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewandt werden und die Dauer sollte so kurz wie möglich gehalten werden.

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

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.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

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

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

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode 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.

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 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 %
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 Adenotomie 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 Atmungsfunktion

Tramadol wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen, bei denen die Atemfunktion beeinträchtigt sein könnte, z. B. bei neuromuskulären Störungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder der Lunge, mehrfachen Traumata oder umfangreichen chirurgischen Eingriffen. Diese Faktoren können die Symptome einer

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Opioidtoxizität verschlimmern.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die möglichen Auswirkungen von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln auf das Sicherheitsprofil von Tradexdolor zu bewerten. Die für Dexketoprofen und Tramadol als Einzelwirkstoffe beobachteten Wechselwirkungen sollten jedoch berücksichtigt werden.

Dexketoprofen

Die folgenden Wechselwirkungen gelten allgemein für nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR):

Nicht empfohlene Kombinationen:

- Andere NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) und hohe Salicylat-Dosen (≥ 3 g/Tag): Die gleichzeitige Gabe verschiedener NSAR kann durch einen synergistischen Effekt das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen erhöhen.
- Antikoagulanzen: NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin (siehe Abschnitt 4.4) durch die hohe Plasmaeiweißbindung von Dexketoprofen, Hemmung der Plättchenfunktion und Schädigung der gastroduodenalen Mukosa verstärken. Wenn die Kombination zwingend erforderlich ist, sollte eine engmaschige klinische Beobachtung und Kontrollen der Laborwerte durchgeführt werden.
- Heparine: Erhöhtes Blutungsrisiko (durch Hemmung der Plättchenfunktion und Schädigung der gastroduodenalen Mukosa). Wenn die Kombination zwingend erforderlich ist, sollte eine engmaschige klinische Beobachtung und Kontrollen der Laborwerte durchgeführt werden.
- Kortikosteroide: Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzerationen oder Blutungen.
- Lithium (beschrieben für verschiedene NSAR): NSAR erhöhen die Lithiumspiegel im Blut, die toxische Werte erreichen können (verminderte renale Lithiumausscheidung). Dieser Parameter muss daher zu Beginn der Behandlung, bei Dosisanpassung und bei Beendigung der Behandlung mit Dexketoprofen kontrolliert werden.
- Methotrexat bei Anwendung hoher Dosen von 15 mg/Woche und mehr: Erhöhte hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Verminderung seiner renalen Elimination durch Antiphlogistika im Allgemeinen.
- Hydantoine (einschließlich Phenytoin) und Sulfonamide: Die toxischen Wirkungen dieser Stoffe können erhöht werden.

Kombinationen, die Vorsicht erfordern:

- Diuretika, ACE-Hemmer, Aminoglykosid-Antibiotika und Angiotensin-II-Antagonisten: Dexketoprofen kann die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva vermindern. Die gemeinsame Gabe von Cyclooxygenase-Hemmstoffen und ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder Aminoglykosid-Antibiotika kann bei einigen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) dazu führen, dass sich die Nierenfunktion weiter verschlechtert. Dieser Effekt ist in der Regel reversibel. Im Falle einer gemeinsamen Verordnung von Dexketoprofen und einem Diuretikum ist es essentiell sicherzustellen, dass der Patient angemessen hydriert ist, und die Nierenfunktion ist zu Beginn der Behandlung sowie danach in regelmäßigen Abständen zu überwachen. Die gemeinsame Gabe von Dexketoprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu Hyperkaliämie führen. Die Überwachung der Kaliumspiegel im Blut ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.4.).

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

- Methotrexat bei der Anwendung niedriger Dosen von weniger als 15 mg/Woche: Erhöhte hämatologische Toxizität von Methotrexat durch eine Verminderung seiner renalen Elimination durch Antiphlogistika im Allgemeinen. Wöchentliche Kontrolle des Blutbildes während der ersten Wochen der Kombinationstherapie. Intensivere Überwachung bei Vorliegen auch leichter Nierenfunktionsstörungen und bei älteren Patienten.
- Pentoxifyllin: Erhöhtes Blutungsrisiko. Verstärkte klinische Überwachung und häufigere Überprüfung der Blutungszeit.
- Zidovudin: Eine Woche nach Beginn der NSAR-Behandlung kann eine schwere Anämie durch toxische Wirkung des Zidovudins auf die Erythropoese auftreten. Daher ist eine Kontrolle des kompletten Blutbildes und des Retikulozytenwertes 1 - 2 Wochen nach Beginn der NSAR-Behandlung notwendig.
- Sulfonylharnstoffe: NSAR können die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen erhöhen, indem sie diese aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen.

Kombinationen, die beachtet werden müssen:

- Betarezeptorenblocker: Die Behandlung mit NSAR kann durch Hemmung der Prostaglandinsynthese die antihypertensive Wirkung vermindern.
- Ciclosporin und Tacrolimus: Durch Beeinflussung renaler Prostaglandin-Wirkungen kann die Nephrotoxizität durch NSAR verstärkt werden. Während der Kombinationstherapie ist die Nierenfunktion zu überwachen.
- Thrombolytika: Erhöhtes Blutungsrisiko.
- Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Probenecid: Die Plasmakonzentration von Dexketoprofen kann ansteigen. Diese Wechselwirkung kann auf eine Hemmung der renalen tubulären Sekretion und der Glucuronidierung zurückgeführt werden und erfordert eine Anpassung der Dexketoprofen-Dosis.
- Herzglykoside: NSAR können den Plasmaspiegel der Herzglykoside erhöhen.
- Mifepriston: Aufgrund des theoretischen Risikos, dass Prostaglandin-Synthesehemmer die Wirksamkeit von Mifepriston beeinträchtigen können, sollten NSAR 8-12 Tage lang nach der Verabreichung von Mifepriston nicht angewendet werden.

Begrenzte Hinweise deuten darauf hin, dass die Anwendung von NSAR am Tag der Prostaglandingabe weder die Wirkung von Mifepriston oder des Prostaglandins im Hinblick auf Zervixreifung oder Uteruskontraktilität noch die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs beeinflusst.

- Chinolon-Antibiotika: Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass hohe Dosen von Chinolonen in Kombination mit NSAR das Risiko für das Auftreten von Krämpfen erhöhen.
- Tenofovir: Die gemeinsame Anwendung mit NSAR kann Harnstoff-Stickstoff- und Kreatinin-Laborparameter erhöhen. Um eine mögliche gemeinsame Beeinflussung der Nierenfunktion gering zu halten, muss die Nierenfunktion überwacht werden.
- Deferasirox: Die gemeinsame Anwendung mit NSAR kann das Risiko für gastrointestinale Toxizität erhöhen. Engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.
- Pemetrexed: Durch gemeinsame Anwendung mit NSAR kann die Elimination von Pemetrexed vermindert werden. Daher ist Vorsicht angezeigt, wenn höhere NSAR-Dosen angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 45 bis 79 ml/min) muss die Anwendung von NSAR in der Zeit von 2 Tagen vor bis 2 Tagen nach Pemetrexed-Anwendung vermieden werden.

Tramadol

Nicht empfohlene Kombinationen:

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

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor einer Gabe des Opioids Pethidin mit MAO-Hemmern behandelt wurden, sind lebensbedrohliche Wechselwirkungen beobachtet worden, die das Zentralnervensystem sowie Atmungs- und Kreislauffunktion betrafen. Die gleichen Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern sind bei der Behandlung mit Tramadol nicht auszuschließen.

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Cumarin-Derivaten (z. B. Warfarin) ist Vorsicht geboten, da bei einigen Patienten erhöhte INR-Werte mit schweren Blutungen und Ekchymosen berichtet wurden.
- Die gleichzeitige Anwendung von gemischten Opioidrezeptor-Agonisten/-Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) und Tramadol ist nicht ratsam, da die analgetische Wirkung eines reinen Agonisten unter diesen Umständen theoretisch gemindert sein kann.

Kombinationen, die Vorsicht erfordern:

- Tramadol kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika und anderen die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln (wie Bupropion, Mirtazapin und Tetrahydrocannabinol) erhöhen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Tramadol und serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), MAO-Hemmern (siehe Abschnitt 4.3), trizyklischen Antidepressiva und Mirtazapin kann ein Serotoninsyndrom, einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand, verursachen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).
- 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).

Kombinationen, die beachtet werden müssen:

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und Arzneimitteln, die ebenfalls zentraldepressiv wirken, oder Alkohol, ist mit einer Verstärkung der Wirkungen auf das ZNS zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).
- Bei gleichzeitiger oder vorheriger Anwendung von Cimetidin (Enzyminhibitor) sind aufgrund vorliegender pharmakokinetischer Ergebnisse klinisch relevante Wechselwirkungen unwahrscheinlich.
- Bei gleichzeitiger oder vorheriger Anwendung von Carbamazepin (Enzyminduktor) können eine Verringerung der analgetischen Wirkung und eine Verkürzung der Wirkdauer eintreten.
- In einer begrenzten Anzahl an Studien steigerte die prä- und postoperative Gabe des antiemetischen 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron den Tramadol-Bedarf bei Patienten mit postoperativen Schmerzen.
- 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 Wechselwirkung ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der klinischen Entwicklung von Tramadol/Dexketoprofen traten keine Fälle von Schwangerschaft auf. Das Sicherheitsprofil von Tramadol/Dexketoprofen während der Schwangerschaft wurde in den in diesem Abschnitt enthaltenen klinischen Studien nicht untersucht. Die für Dexketoprofen und Tramadol als Einzelwirkstoffe angegebenen Daten sollten berücksichtigt werden.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Dexketoprofen

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann sich auf die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Embryos/Fetus nachteilig auswirken. Daten aus epidemiologischen Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers in der frühen Schwangerschaft. Das absolute Risiko für kardiale Missbildungen war von unter 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Therapiedauer steigt. Bei Tieren wurde gezeigt, dass die Gabe eines Prostaglandin-Synthesehemmers zu prä- und postimplantativen Verlusten und embryo-fetaler Letalität führt. Außerdem wurde bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandin-Synthesehemmer erhalten hatten, über erhöhte Inzidenzen von verschiedenen Missbildungen berichtet, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen. Trotzdem zeigte sich in Tierstudien mit Dexketoprofen keine Reproduktionstoxizität (siehe 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Dexketoprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandin-Synthesehemmer folgende unerwünschte Wirkungen beim Fetus haben:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung / vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- renale Funktionsstörungen (siehe oben).

Am Ende der Schwangerschaft können Mutter und Neugeborenes diesen Risiken ausgesetzt sein:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit und aggregationshemmende Wirkung, die bereits bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der intrauterinen Wehentätigkeit, was zu verzögertem oder verlängertem Geburtsverlauf führt.

Tramadol

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. Zur Sicherheit von Tramadol in der Schwangerschaft beim Menschen liegen keine hinreichenden Beweise vor.

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

In Anbetracht der vorangehend genannten Punkte ist Tradexdolor in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es wurden keine kontrollierten Studien durchgeführt, um die Ausscheidung von Tramadol/Dexketoprofen in die Muttermilch zu untersuchen. Die für Dexketoprofen und Tramadol als Einzelwirkstoffe angegebenen Daten sollten in diesem Fall berücksichtigt werden.

Dexketoprofen

Es ist nicht bekannt, ob Dexketoprofen beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Tramadol

Tramadol und seine Metabolite sind in geringen Mengen in der menschlichen Muttermilch nachweisbar.

Ca. 0,1 % der der Mutter verabreichten Tramadol-Dosis gehen in die Muttermilch über. Im Zeitraum unmittelbar nach der Geburt entspricht dies bei einer maternalen oralen Tagesdosis von bis zu 400 mg einer mittleren vom gestillten Säugling aufgenommenen Tramadol-Menge von 3 % der maternalen, an das Körpergewicht angepassten Dosierung. Aus diesem Grund sollte Tramadol während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ sollte während der Behandlung mit Tramadol nicht gestillt werden. Nach einer einmaligen Gabe von Tramadol ist es im Allgemeinen nicht notwendig, das Stillen zu unterbrechen.

In Anbetracht der vorangehend genannten Punkte ist Tradexdolor in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Wie bei anderen NASR kann die Anwendung von Dexketoprofen die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen Untersuchungen zur Unfruchtbarkeit durchgeführt werden, sollte ein Absetzen von Dexketoprofen in Betracht gezogen werden.

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

Die für die einzelnen Bestandteile von Tradexdolor bekannten Wirkungen gelten auch für die fixe Dosiskombination.

Dexketoprofen

Dexketoprofen hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund des möglichen Auftretens von Schwindel oder Schläfrigkeit.

Tramadol

Tramadol kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Schwindel hervorrufen und damit die Reaktionsfähigkeit von Verkehrsteilnehmern und Maschinenführern beeinträchtigen. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit anderen psychotrop wirkenden Substanzen und Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die in klinischen Studien mit Tramadol/Dexketoprofen und in den Fachinformationen der oralen Darreichungsformen von Dexketoprofen und Tramadol berichteten Nebenwirkungen nach Organsystemklasse und Häufigkeit aufgeführt:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)
- Sehr selten ($< 1/10\ 000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Tramadol/ Dexketo- profen	Dexketo- profen	Tramadol
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytose	Gelegentlich		
	Neutropenie		Sehr selten	
	Thrombozytopenie		Sehr selten	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (z. B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Giemen, Angioödem)		Sehr selten	Selten
	Anaphylaktische Reaktion, einschließlich anaphylaktischer Schock		Sehr selten	Selten
	Kehlkopfödem	Gelegentlich	Selten	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Appetitstörung			Selten
	Appetit vermindert		Selten	
	Hypoglykämie			Nicht bekannt
	Hypokaliämie	Gelegentlich		
Psychiatrische Erkrankungen	Angst		Gelegentlich	Selten
	Kognitive Störung			Selten
	Verwirrheitszustand			Selten
	Abhängigkeit			Selten
	Halluzination			Selten
	Schlaflosigkeit		Gelegentlich	
	Stimmungsänderung			Selten
	Alptraum			Selten
	Psychose	Gelegentlich		
	Schlafstörung			Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Koordination gestört			Selten
	Schwindelgefühl	Häufig	Gelegentlich	Sehr häufig
	Epilepsie			Selten
	Kopfschmerz	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Muskelkontraktionen unwillkürlich			Selten
	Parästhesie		Selten	Selten
	Gefühlsstörung			Selten
	Serotoninsyndrom			Nicht bekannt
	Somnolenz	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Sprechstörung			Nicht bekannt
	Synkope		Selten	Selten
	Tremor			Selten
Augen- erkrankungen	Verschwommenes Sehen		Sehr selten	Selten
	Mydriasis			Nicht bekannt
	Miosis			Selten
	Periorbitalödem	Gelegentlich		

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus		Sehr selten	
	Vertigo	Gelegentlich	Gelegentlich	
Herzerkrankungen	Bradykardie			Selten
	Palpitationen		Gelegentlich	Gelegentlich
	Tachykardie	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich
Gefäß- erkrankungen	Kreislaufkollaps			Gelegentlich
	Flush		Gelegentlich	
	Hypertensive Krise	Gelegentlich		
	Hypotonie	Gelegentlich	Sehr selten	
	Orthostatische Hypotonie			Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bradypnoe		Selten	
	Bronchospasmus		Sehr selten	
	Dyspnoe		Sehr selten	Selten
	Atemdepression			Gelegentlich
	Schluckauf			Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinal- traktes	Abdominale Beschwerden			Gelegentlich
	Bauch aufgetrieben	Gelegentlich		Gelegentlich
	Abdominalschmerz		Häufig	
	Obstipation	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Diarrhö		Häufig	Gelegentlich
	Mundtrockenheit		Gelegentlich	Häufig
	Dyspepsie	Gelegentlich	Häufig	
	Flatulenz		Gelegentlich	
	Gastritis		Gelegentlich	
	Reizung des Magen-Darm-Trakts		Gelegentlich	
	Übelkeit	Häufig	Häufig	Sehr häufig
	Pankreatitis		Sehr selten	
	Peptisches Ulkus mit Blutung		Selten	
	Peptisches Ulkus mit Perforation		Selten	
	Peptisches Ulkus		Selten	
	Brechreiz			Gelegentlich
	Erbrechen	Häufig	Häufig	Häufig
Leber- und Gallen- erkrankungen	Hepatitis		Selten	
	Hepatozelluläre Schädigung		Selten	
	Leberenzym erhöht, einschließlich Leberfunktionstest anomal und Gamma-Glutamyltransferase	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Akne		Selten	
	Gesichtsödem	Gelegentlich	Sehr selten	
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Selten	Häufig
	Lichtempfindlichkeitsreaktion		Sehr selten	
	Pruritus		Sehr selten	Gelegentlich
	Ausschlag		Gelegentlich	Gelegentlich



Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

	Stevens-Johnson Syndrom		Sehr selten	
	Nekrolyse epidermal toxisch (Lyell-Typ)		Sehr selten	
	Urtikaria	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Rückenschmerzen		Selten	
	Schwäche			Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie			Selten
	Hämaturie	Gelegentlich		
	Störung der Entleerung der Blase			Selten
	Nephritis		Sehr selten	
	Nephrotisches Syndrom		Sehr selten	
	Polyurie		Selten	
	Akutes Nierenversagen		Selten	
	Harnretention			Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörung		Selten	
	Störung der Prostatafunktion		Selten	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Schüttelfrost	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Unbehagen	Gelegentlich		
	Gefühl anormal	Gelegentlich		
	Arzneimittelentzugssyndrom (Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome: selten; Panikanfälle, starke Angst, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus, und ungewöhnliche ZNS-Symptome z. B. Verwirrtheit, Wahnvorstellung, Depersonalisation, Derealisation, Paranoia)			Selten/ sehr selten
	Ermüdung		Gelegentlich	Häufig
	Unwohlsein		Gelegentlich	
	Peripheres Ödem		Selten	
	Schmerz		Gelegentlich	
Untersuchungen	Erhöhter Blutdruck	Gelegentlich	Selten	Selten
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Gelegentlich		
	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Gelegentlich		

Dexketoprofen-Tramadol

In klinischen Studien waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Erbrechen, Übelkeit und Schwindel (2,9 %, 2,7 % bzw. 1,1 % der Patienten).

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Dexketoprofen

Gastrointestinal: Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal tödlich verlaufen, insbesondere bei älteren Patienten, können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Nach Anwendung sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und die Verschlimmerung einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) berichtet worden. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie wurde über Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz berichtet.

Wie bei anderen NSAR können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Aseptische Meningitis, die insbesondere bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes oder Mischkollagenose vorkommen kann, hämatologische Reaktionen (Purpura, aplastische und hämolytische Anämie, selten Agranulozytose und Knochenmarkshypoplasie).

Bullöse Hautreaktionen, wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (sehr selten).

Klinische Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Einnahme einiger NSAR (insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) mit einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

Tramadol

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Tramadol sind Übelkeit und Schwindel; beide treten bei mehr als 10 % der Patienten auf.

Bei erheblicher Überschreitung der empfohlenen Dosen und gleichzeitiger Verabreichung anderer zentral dämpfender Wirkstoffe (siehe Abschnitt 4.5) kann es zu einer Atemdepression kommen.

Es wurde über eine Verschlimmerung von Asthma berichtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte.

Epileptiforme Krampfanfälle traten vor allem nach Verabreichung hoher Dosen von Tramadol oder nach gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln auf, die die Krampfschwelle herabsetzen oder selbst zerebrale Krämpfe auslösen können (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Weitere Entzugssymptome, die denen des Opiatentzuges ähneln, können sein: Unruhe, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptome.

Andere Symptome, die sehr selten beim Absetzen von Tramadol beobachtet wurden, sind: Panikattacken, schwere Angstzustände, Halluzinationen, Parästhesien, Tinnitus und ungewöhnliche ZNS-Symptome (d. h. Verwirrung, Wahnvorstellungen, Depersonalisation, Derealisation, Paranoia).

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.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. Die für Dexketoprofen und Tramadol als Einzelwirkstoffe angegebenen Daten sollten berücksichtigt werden.

Symptome

Dexketoprofen

Die Symptome einer Überdosierung mit Dexketoprofen sind nicht bekannt.

Bei Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Dexketoprofen traten gastrointestinale (Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen) und neurologische Störungen (Schläfrigkeit, Schwindel, Desorientierung, Kopfschmerzen) auf.

Tramadol

Grundsätzlich ist bei Intoxikationen mit Tramadol eine Symptomatik wie bei anderen zentralwirksamen Analgetika (Opioide) zu erwarten. Dazu gehören Miosis, Erbrechen, Kreislaufkollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Krämpfe und Atemdepression bis hin zu Atemlähmung. Auch das Serotoninsyndrom wurde gemeldet.

Therapie

Dexketoprofen

Im Falle einer versehentlichen oder beabsichtigten Überdosierung sollte eine sofortige symptomatische Therapie entsprechend der klinischen Verfassung des Patienten eingeleitet werden. Wenn von einem Erwachsenen oder einem Kind mehr als 5 mg/kg Körpergewicht eingenommen wurden, sollte innerhalb einer Stunde Aktivkohle gegeben werden. Dexketoprofen ist dialysierbar.

Tramadol

Die Atemwege müssen freigehalten werden (und eine Aspiration vermieden werden), Atmung und Kreislauf sind je nach den Symptomen aufrecht zu erhalten. Das Gegenmittel bei Atemdepression ist Naloxon. In Tierversuchen hatte Naloxon keine Wirkung auf Krämpfe. In diesem Fall sollte Diazepam intravenös verabreicht werden.

Im Falle einer oralen Intoxikation wird eine gastrointestinale Dekontamination mit Aktivkohle innerhalb von zwei Stunden nach der Einnahme von Tramadol empfohlen.

Tramadol kann durch Dialyse entfernt werden, aber es wird aus dem Serum nur minimal durch Hämodialyse oder Hämofiltration entfernt. Daher sind Hämodialyse oder Hämofiltration allein zur Behandlung der akuten Intoxikation mit Tramadol nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioide in Kombination mit nichtopioiden Analgetika, ATC-Code: N02AJ14.

Wirkmechanismus

Dexketoprofen-Trometamol ist das Trometamolsalz der S-(+)-2-(3-Benzoylphenyl)propionsäure, ein analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch wirkender Stoff, der zur Gruppe der nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika gehört (ATC-Code: M01AE).

Der Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika beruht auf der Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung des Cyclooxygenase-Systems. Insbesondere erfolgt eine

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Hemmung der Umwandlung von Arachidonsäure in die zyklischen Endoperoxide PGG₂ und PGH₂, aus denen die Prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂ und auch Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxane (TxA₂ und TxB₂) gebildet werden. Außerdem kann die Prostaglandinsynthesehemmung andere Entzündungsmediatoren, beispielsweise die Kinine, beeinflussen und auf diese Weise eine indirekte Wirkung hervorrufen, die additiv zur direkten Wirkung wäre.

Bei Tieren und Menschen wurde gezeigt, dass Dexketoprofen die Cyclooxygenase-Isoenzyme COX-1 und COX-2 hemmt.

Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht selektiver, partieller Agonist an μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren mit größerer Affinität an μ -Rezeptoren. Die Opioidwirkung ist sowohl auf die niedrige Bindungsaffinität der Ausgangssubstanz als auch auf die höhere Bindungsaffinität des O-demethylierten Metaboliten M1 gegenüber μ -Opioidrezeptoren zurückzuführen. In Tiermodellen hat M1 eine bis zu sechsmal stärkere analgetische Wirkung als Tramadol und eine bis zu 200-mal stärkere Wirkung als Tramadol bei der Bindung von μ -Opioiden.

Die Tramadol-induzierte Analgesie wird durch den Opiatantagonisten Naloxon in mehreren Tierversuchen nur teilweise antagonisiert. Der relative Beitrag von Tramadol und M1 zur Analgesie beim Menschen hängt von den Plasmakonzentrationen der beiden Substanzen ab.

Tramadol hemmt *in vitro* nachweislich die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, wie dies auch bei einigen anderen Opioid-Analgetika der Fall ist. Diese Mechanismen können unabhängig voneinander zum analgetischen Gesamtprofil von Tramadol beitragen.

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Präklinische Studien haben eine synergistische Wechselwirkung zwischen den Wirkstoffen sowohl bei akuten als auch bei chronischen Entzündungsmodellen gezeigt und deuten darauf hin, dass mit niedrigeren Dosen der einzelnen Wirkstoffe eine wirksame Analgesie erzielt werden kann.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien an verschiedenen Modellen mäßiger bis starker nozizeptiver Schmerzen (einschließlich Zahnschmerzen, somatischer Schmerzen und viszeraler Schmerzen) zeigten eine wirksame analgetische Wirkung von Tramadol/Dexketoprofen.

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudie mit Mehrfachdosen an 606 Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen nach einer abdominalen Hysterektomie, Durchschnittsalter 47,6 Jahre (Spanne 25 bis 73 Jahre), wurde die analgetische Wirksamkeit der Kombination im Vergleich zu den Einzelkomponenten anhand der Summe der Schmerzintensitätsdifferenzwerte über einen Zeitraum von 8 Stunden (SPID₈) nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bewertet, wobei die Schmerzintensität anhand einer 100 mm langen visuellen Analogskala (VAS) beurteilt wurde. Ein höherer SPID-Wert bedeutet eine größere Schmerzlinderung. Die Behandlung mit Tramadol/Dexketoprofen führte zu einer analgetischen Wirkung, die signifikant größer war als die der einzelnen Komponenten, die in der gleichen Dosis (Dexketoprofen 25 mg) oder in einer höheren Dosis (Tramadol 100 mg) verabreicht wurden, wobei die Ergebnisse wie folgt lauteten: Tramadol/Dexketoprofen (241,8), Dexketoprofen 25 mg (184,5), Tramadol 100 mg (157,3).

In den ersten 8 Stunden nach der Verabreichung von Tramadol/Dexketoprofen berichteten die Patienten über eine signifikant geringere Schmerzintensität (mittlere PI-VAS = 33,6) mit einem

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Unterschied zu Dexketoprofen 25 mg (mittlere PI-VAS = 42,6) und Tramadol 100 mg (mittlere PI-VAS = 42,9). In einer ITT-Population, die Patienten ausschloss, die keine aktive Behandlung als erste Einzeldosis erhalten hatten, wurde über 56 Stunden nach wiederholter Verabreichung gemäß dem Dosierungsschema ebenfalls eine überlegene Analgesie nachgewiesen, mit einem statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Unterschied zwischen Tramadol/Dexketoprofen und Dexketoprofen 25 mg (-8,4) und Tramadol 100 mg (-5,5).

Die mit Tramadol/Dexketoprofen behandelten Patienten benötigten weniger Notfallmedikamente zur Schmerzbekämpfung (11,8 % der Patienten im Vergleich zu 21,3 % ($p = 0,0104$) und 21,4 % ($p = 0,0097$) unter Dexketoprofen 25 mg bzw. Tramadol 100 mg). Berücksichtigt man die Auswirkungen der Einnahme von Notfallmedikamenten, wird die überlegene analgetische Wirkung von Tramadol/Dexketoprofen bei der wiederholten Einnahme über 56 Stunden noch deutlicher und erreicht einen Unterschied in der PI-VAS zugunsten von Tramadol/Dexketoprofen gegenüber Dexketoprofen (-11,0) und Tramadol (-9,1) mit einer statistischen Signifikanz von $p = < 0,0001$.

In einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudie mit mehreren Dosen bei 641 Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen nach einer Hüfttotalendoprothese, Durchschnittsalter 61,9 Jahre (Spanne 29 bis 80 Jahre), wurde die analgetische Wirksamkeit der Kombination im Vergleich zu den einzelnen Komponenten 8 Stunden nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bewertet (SPID8). Die Behandlung mit Tramadol/Dexketoprofen führte zu einer signifikant größeren schmerzlindernden Wirkung als die der einzelnen Komponenten, die in der gleichen Dosis (Dexketoprofen 25 mg) oder in einer höheren Dosis (Tramadol 100 mg) verabreicht wurden; Tramadol/Dexketoprofen (246,9), Dexketoprofen 25 mg (208,8), Tramadol 100 mg (204,6). In den ersten 8 Stunden nach der Einnahme von Tramadol/Dexketoprofen berichteten die Patienten über eine signifikant geringere Schmerzintensität (mittlere PI-VAS=26,3) mit einem statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Unterschied zu Dexketoprofen 25 mg (mittlere PI-VAS=33,6) und Tramadol 100 mg (mittlere PI-VAS=33,7).

In einer ITT-Population, die Patienten ausschloss, die keine aktive Behandlung als erste Einzeldosis erhalten hatten, wurde über 56 Stunden nach wiederholter Verabreichung gemäß dem Dosierungsschema ebenfalls eine überlegene Analgesie nachgewiesen, mit einem statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Unterschied zwischen Tramadol/Dexketoprofen und Dexketoprofen 25 mg (-8,1) und Tramadol 100 mg (-6,3).

Bei 15,5 % der Patienten unter Tramadol/Dexketoprofen war eine Notfallmedikation zur Schmerzbekämpfung erforderlich, im Vergleich zu 28,0 % ($p=0,0017$) und 25,2 % ($p=0,0125$) unter Dexketoprofen 25 mg bzw. Tramadol 100 mg. Berücksichtigt man die Auswirkungen der Einnahme von Notfallmedikamenten, wird die überlegene analgetische Wirkung von Tramadol/Dexketoprofen bei der wiederholten Einnahme über 56 Stunden noch deutlicher und erreicht einen statistischen ($p = < 0,0001$) Unterschied in der PI-VAS zugunsten von Tramadol/Dexketoprofen gegenüber Dexketoprofen (-10,4) und Tramadol (-8,3).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tramadol/Dexketoprofen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von mäßigen bis starken akuten Schmerzen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Verabreichung von Dexketoprofen und Tramadol hatte bei gesunden Probanden keine Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter der beiden Wirkstoffe.

Bei gesunden Erwachsenen werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Dexketoprofen und Tramadol in etwa 30 Minuten (Bereich 15 bis 60 Minuten) bzw. 1,6 bis 2 Stunden erreicht.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Dexketoprofen

Resorption

Nach oraler Anwendung von Dexketoprofen beim Menschen wird $C_{\max}$ nach 30 Minuten (Spanne 15 - 60 min) erreicht. Wenn Dexketoprofen zusammen mit Nahrung eingenommen wird, verändern sich die AUC-Werte nicht, jedoch sinken die $C_{\max}$ -Werte und die Resorptionsgeschwindigkeit ist verringert (vergrößerte $t_{\max}$).

Verteilung

Die Verteilungs- und die Eliminationshalbwertszeit für Dexketoprofen beträgt 0,35 bzw. 1,65 Stunden. Wie bei anderen Stoffen mit einer hohen Plasmaeiweißbindung (99 %) liegt das mittlere Verteilungsvolumen unter 0,25 l/kg.

In pharmakokinetischen Studien mit mehrfacher Einnahme wurde gezeigt, dass die AUC-Werte nach der letzten Einnahme des Arzneimittels nicht größer waren als nach Einmaldosierung, eine Akkumulation also nicht stattfindet.

Biotransformation und Elimination

Nach Einnahme von Dexketoprofen wird im Urin nur das S-(+)- Enantiomer gefunden, woraus geschlossen werden kann, dass beim Menschen keine Inversion in das R-(-)-Enantiomer erfolgt. Die Elimination von Dexketoprofen erfolgt hauptsächlich durch Glucuronidierung und anschließende renale Ausscheidung.

Tramadol

Resorption

Mehr als 90 % des Tramadols wird nach oraler Verabreichung resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 70 %, unabhängig von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme.

Der Unterschied zwischen absorbiertem und nicht metabolisiertem verfügbaren Tramadol ist wahrscheinlich auf einen geringen First-Pass-Effekt zurückzuführen. Der First-Pass-Effekt nach oraler Verabreichung liegt bei maximal 30 %.

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

Nach einer oralen Einzeldosis von Tramadol 100 mg in Form von Kapseln oder Tabletten bei jungen, gesunden Probanden waren die Plasmakonzentrationen innerhalb von etwa 15 bis 45 Minuten nachweisbar, mit einer mittleren $C_{\max}$ von 280 bis 208 mcg/l und einer $T_{\max}$ von 1,6 bis 2 Stunden.

Verteilung

Tramadol passiert die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta. Sehr geringe Mengen des Wirkstoffs und seines O-Desmethylderivats werden in der Muttermilch gefunden (0,1 % bzw. 0,02 % der verabreichten Dosis).

Biotransformation

Beim Menschen wird Tramadol hauptsächlich durch N- und O-Desmethylierung und Konjugation der O-Desmethylierungsprodukte mit Glucuronsäure metabolisiert. Nur O-Desmethyltramadol ist pharmakologisch aktiv. Zwischen den anderen Metaboliten gibt es erhebliche interindividuelle quantitative Unterschiede. Bislang wurden elf Metaboliten im Urin nachgewiesen. Tierversuche haben gezeigt, dass O-Desmethyltramadol um den Faktor 2-4 stärker ist als die Ausgangssubstanz. Seine Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ (6 gesunde Probanden) beträgt 7,9 h (Bereich 5,4-9,6 h) und entspricht ungefähr der von Tramadol.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Die Hemmung eines oder beider Cytochrom-P450-Isoenzyme, CYP3A4 und CYP2D6, die am Metabolismus von Tramadol beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seines aktiven Metaboliten beeinflussen.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ beträgt unabhängig von der Art der Verabreichung etwa 6 Stunden. Bei Patienten über 75 Jahren kann sie um einen Faktor von etwa 1,4 verlängert sein.

Tramadol und seine Metaboliten werden fast vollständig über die Nieren ausgeschieden. Die kumulative Urinausscheidung beträgt 90 % der Gesamtradioaktivität der verabreichten Dosis. Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion kann sich die Halbwertszeit leicht verlängern. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden Eliminationshalbwertszeiten von $13,3 \pm 4,9$ h (Tramadol) und $18,5 \pm 9,4$ h (O-Desmethyltramadol), im Extremfall 22,3 h bzw. 36 h ermittelt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <5 ml/min) lagen die Werte bei $11 \pm 3,2$ h und $16,9 \pm 3$ h, im Extremfall bei 19,5 h bzw. 43,2 h.

Linearität/Nicht-Linearität

Tramadol weist innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs ein lineares pharmakokinetisches Profil auf.

Das Verhältnis zwischen der Serumkonzentration und der analgetischen Wirkung ist dosisabhängig, schwankt aber in Einzelfällen erheblich. Eine Serumkonzentration von 100-300 ng/ml ist in der Regel wirksam.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kombination aus Tramadolhydrochlorid und Dexketoprofen

Präklinische Daten mit der Kombination zeigten auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Verabreichung keine besondere Gefahr für den Menschen.

Die Kombination von Dexketoprofen und Tramadol hatte keine signifikanten Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, wie durch *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests festgestellt wurde. Eine geringere Auswirkung auf den Magen-Darm-Trakt wurde bei der Kombination im Vergleich zu Tramadol allein beobachtet.

Eine 13-wöchige Studie zur chronischen Toxizität an Ratten ergab für die höchste Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftraten (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL), von 6 mg/kg/Tag für Dexketoprofen und 36 mg/kg/Tag für Tramadol (die höchsten getesteten Dosen), wenn sie allein oder in Kombination verabreicht wurden (dies entspricht einer AUC-basierten Expositionen in Höhe des NOAEL nach Einzeldosen, die dem 25,10- bzw. dem 1,38-fachen der menschlichen Exposition gegenüber Dexketoprofen bzw. Tramadol bei einer klinischen Einzeldosis von 25 mg Dexketoprofen und 75 mg Tramadol entsprechen).

Es wurden keine neuen toxischen Wirkungen beobachtet, die sich von denen unterscheiden, die zuvor für Dexketoprofen oder Tramadol beschrieben wurden.

Dexketoprofen

Präklinische Daten zu Dexketoprofen ließen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Immunopharmakologie keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur chronischen Toxizität an Mäusen und Affen ergaben eine Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftraten (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) von 3 mg/kg/Tag. Die wichtigsten Nebenwirkungen, die bei hohen Dosen beobachtet wurden, waren gastrointestinale Erosionen und Geschwüre, die sich dosisabhängig entwickelten.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

Tramadol

Bei wiederholter oraler und parenteraler Verabreichung von Tramadol über 6 bis 26 Wochen an Ratten und Hunde sowie bei oraler Verabreichung über 12 Monate an Hunde ergaben hämatologische, klinisch-chemische und histologische Untersuchungen keine Hinweise auf wirkstoffbedingte Veränderungen. Zentralnervöse Reaktionen traten erst nach hohen Dosen auf, die deutlich über dem therapeutischen Bereich lagen: Unruhe, Speichelfluss, Krämpfe und verminderte Gewichtszunahme. Ratten und Hunde vertrugen orale Dosen von 20 mg/kg bzw. 10 mg/kg Körpergewicht und Hunde rektale Dosen von 20 mg/kg Körpergewicht ohne jegliche Folgen.

Bei Ratten verursachten Tramadol-Dosierungen ab 50 mg/kg/Tag toxische Wirkungen bei Muttertieren und eine erhöhte Sterblichkeit der Neugeborenen. Bei den Nachkommen traten Entwicklungsstörungen in Form von Verknöcherungsstörungen und verzögerter Vaginal- und Augenöffnung auf. Die männliche Fruchtbarkeit wurde nicht beeinträchtigt. Nach höheren Dosen (ab 50 mg/kg/Tag) wiesen die Weibchen eine verringerte Trächtigkeitsrate auf. Bei Kaninchen traten toxische Wirkungen bei Muttertieren ab 125 mg/kg und Skelettanomalien bei den Nachkommen auf. In einigen *In-vitro*-Testsystemen gab es Hinweise auf mutagene Wirkungen. *In-vivo*-Studien zeigten keine derartigen Wirkungen. Nach den bisher gewonnenen Erkenntnissen kann Tramadol als nicht mutagen eingestuft werden. Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Tramadolhydrochlorid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Die Studie an Ratten ergab keine Hinweise auf eine wirkstoffbedingte Zunahme des Auftretens von Tumoren. In der Studie an Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von Leberzelladenomen bei männlichen Tieren (dosisabhängiger, nicht signifikanter Anstieg ab 15 mg/kg) und eine Zunahme von Lungentumoren bei weiblichen Tieren aller Dosierungsgruppen (signifikant, aber nicht dosisabhängig) festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Tradexdolor® 75 mg/25 mg Filmtabletten

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC//Papier/Alu): 10, 15, 20, 30 und 50 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 15, 20, 30 und 50 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackung (OPA/Alu/PVC//Papier/Alu): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 und 50 x 1 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Perforierte Einzeldosis- (OPA/Alu/PVC//Alu): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 und 50 x 1 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606 0
Fax: (04721) 606 333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7016776.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Oktober 2025

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig