


| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr.2408 Pag. 1 van 14 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg tramadolhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Groen/gele, harde gelatinecapsules maat '4', gevuld met wit tot gebroken wit poeder, met in zwarte inkt de opdruk 'T' op het groene bovenste deel van de capsule en '02' op het gele onderste deel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering dient te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt. Gewoonlijk dient de laagste analgetisch werkzame dosering te worden gekozen.


Tenzij anders voorgeschreven, dient Tramadol als volgt te worden toegediend:

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder

Orale toediening

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol HCl Aurobindo wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met daarin opgenomen de duur van de behandeling en de behandeldoelen en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, of stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig, of de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr.2408 Pag. 2 van 14 |

hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Acute pijn: Een initiële dosering is 50-100 mg, afhankelijk van de intensiteit van de pijn. Deze kan worden gevolgd door doseringen van 50 of 100 mg 4-6 uur later, en de duur van de behandeling moet worden afgestemd op de klinische noodzaak (zie rubriek 5.1). Een totale dagelijkse dosering van 400 mg mag niet worden overschreden, behalve in bijzondere klinische omstandigheden.

Pijn ten gevolge van chronische aandoeningen: Gebruik een initiële dosis van 50 mg en titreer de dosis vervolgens afhankelijk van de ernst van de pijn. De initiële dosis kan zo nodig worden gevolgd door 50-100 mg elke 4-6 uur. De aanbevolen doseringen zijn bedoeld als richtlijn. Patiënten moeten altijd de laagste dosering krijgen die de pijn effectief bestrijdt. Een totale dagelijkse dosering van 400 mg mag niet worden overschreden, behalve in bijzondere klinische omstandigheden. De noodzaak van voortgezette behandeling moet met regelmatige tussenpozen worden beoordeeld, aangezien er ontweningsverschijnselen en afhankelijkheid zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

De capsules moeten in zijn geheel worden ingenomen, niet verdeeld of gekauwd, met voldoende vloeistof, onafhankelijk van de maaltijden.

Tramadol mag onder geen beding langer dan strikt noodzakelijk worden toegediend.

Pediatrische patiënten

Tramadol-capsules zijn niet geschikt voor kinderen onder de 12 jaar.

Geriatrische patiënten

Een dosisaanpassing is gewoonlijk niet nodig bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie. Bij oudere patiënten boven de 75 jaar kan de eliminatie langer duren. Daarom moet het dosisinterval zo nodig worden verlengd, afhankelijk van wat voor de patiënt noodzakelijk is.

Nierinsufficiëntie/Dialyse en verminderde leverfunctie


Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie duurt de eliminatie van tramadol langer. Bij deze patiënten moet verlenging van het dosisinterval zorgvuldig worden overwogen, afhankelijk van wat voor de patiënt noodzakelijk is. In gevallen van ernstige nier- en/of ernstige leverinsufficiëntie wordt tramadol niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Tramadol is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden, of psychotrope geneesmiddelen
- patiënten die MAO-remmers krijgen of deze binnen de afgelopen 14 dagen hebben gebruikt (zie rubriek 4.5)
- patiënten met epilepsie die niet genoeg onder controle wordt gehouden door behandeling
- voor gebruik bij behandeling van ontwenning van narcotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr.2408 Pag. 3 van 14 |

Tramadol HCl Aurobindo mag alleen met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij opioïde-afhankelijke patiënten, patiënten met hoofdletsel, shock, verminderd bewustzijn door onbekende oorzaak, stoornissen van ademhalingscentrum of -functie, verhoogde intracraniele druk.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden moet het product alleen met voorzichtigheid worden gebruikt.

Voorzichtigheid is noodzakelijk bij de behandeling van patiënten met respiratoire depressie, of indien er gelijktijdig stoffen die het centrale zenuwstelsel remmen worden toegediend (zie rubriek 4.5), of als de aanbevolen dosering significant wordt overschreden (zie rubriek 4.9), aangezien de kans op respiratoire depressie in deze situaties niet kan worden uitgesloten.

Aanvallen zijn gemeld bij patiënten die tramadol in de aanbevolen doseringen kregen. Het risico kan hoger worden wanneer de doseringen tramadol de bovengrens van de aanbevolen dagelijkse dosis (400 mg) overschrijden. Bovendien kan tramadol de kans op aanvallen vergroten bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de drempel tot aanvallen verlagen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of patiënten die vatbaar zijn voor aanvallen mogen uitsluitend met tramadol worden behandeld als er dwingende omstandigheden zijn.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)


Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramadol HCl Aurobindo, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tramadol HCl Aurobindo kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Tramadol HCl Aurobindo kan leiden tot overdosering en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor de start van de behandeling met Tramadol HCl Aurobindo en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bv. te vroeg aanvragen van een herhaalrecept). Dit omvat een beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

Wanneer een patiënt niet meer met tramadol hoeft te worden behandeld, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om onthoudingsverschijnselen te voorkomen.

Tramadol is niet geschikt als vervangingsmiddel bij opioïde-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïde-agonist is, kan het morfineontwenningverschijnselen niet onderdrukken.

| | | |
|---|------------|--|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr.2408 Pag. 4 van 14 |

Tramadol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met verminderde lever- en nierfunctie (zie rubriek 4.2).

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van <bijwerkingen> van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

| <u>Populatie</u> | <u>Prevalentiepercentage</u> |
|-----------------------------|------------------------------|
| <u>Afrikaans/Ethiopisch</u> | <u>29%</u> |
| <u>Afrikaans-Amerikaans</u> | <u>3,4% tot 6,5%</u> |
| <u>Aziatisch</u> | <u>1,2% tot 2%</u> |
| <u>Kaukasisch</u> | <u>3,6% tot 6,5%</u> |
| <u>Grieks</u> | <u>6,0%</u> |
| <u>Hongaars</u> | <u>1,9%</u> |
| <u>Noord-Europees</u> | <u>1% tot 2%</u> |

Postoperatief gebruik bij kinderen


Er wordt in de gepubliceerde literatuur gemeld dat tramadol, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen leidde. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol aan kinderen wordt toegediend voor postoperatieve pijnbestrijding en er dient nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, waaronder kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. <Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren>.

Risico's van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Tramadol Aurobindo en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kunnen leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er een beslissing wordt genomen om Tramadol Aurobindo gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO Rev.nr.2408 Pag. 5 van 14 |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | |

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners op de hoogte te brengen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

Bijnierinsufficiëntie

Opioïde analgetica kunnen soms omkeerbare bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïdvervangingstherapie vereisen. Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn: ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

Serotoninesyndroom

Serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, werd gemeld bij patiënten die tramadol alleen of in combinatie met andere serotonerge middelen toegediend kregen (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisesescalaties.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

Tramadol bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.


4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol mag niet worden gecombineerd met MAO-remmers (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die met MAO-remmers werden behandeld in de 14 dagen voorafgaand aan het gebruik van het opioïd pethidine, zijn levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten tijdens behandeling met tramadol.

Gelijktijdige toediening van tramadol met andere centraal depressieve stoffen waaronder alcohol kan de depressieve werking op het centrale zenuwstelsel versterken (zie rubriek 4.8).

De resultaten van farmacokinetische onderzoeken hebben tot nu toe aangetoond dat het niet waarschijnlijk is dat er bij gelijktijdige of eerdere toediening van cimetidine (enzymremmer)

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | |

Rev.nr.2408

Pag. 6 van 14

klinisch relevante interacties optreden. Gelijktijdige of eerdere toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan het analgetische effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

De combinatie van gemengde agonisten/antagonisten (bijvoorbeeld buprenorfine, nalbufine, pentazocine) en tramadol wordt niet aanbevolen, aangezien het analgetische effect van een pure agonist theoretisch kan afnemen onder zulke omstandigheden.

Tramadol kan convulsies induceren en de kans vergroten dat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de drempel tot aanvallen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) convulsies veroorzaken.

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Er moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige behandeling met tramadol en cumarine-derivaten (bijvoorbeeld warfarine) vanwege meldingen van INR-stijging met ernstige bloeding en ecchymosen bij sommige patiënten.

Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol, ritonavir en erytromycine, zouden de omzetting van tramadol kunnen remmen (N-demethylering) en waarschijnlijk ook de omzetting van de werkzame O-gedemethyleerde metaboliet. Het klinische belang van een dergelijke interactie is niet onderzocht (zie rubriek 4.8).

In een beperkt aantal onderzoeken nam na pre- of postoperatieve toepassing van de antiemetische 5-HT₃-antagonist ondansetron de noodzaak van tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn toe.

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:


Het gelijktijdig gebruik van opioïden met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) en sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op diepe sedatie, respiratoire depressie, hypotensie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-depressivum. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van dieronderzoek met tramadol lieten bij zeer hoge doses effecten zien op orgaanontwikkeling, ossificatie en zuigelingensterfte. Er werden geen teratogene effecten waargenomen. Tramadol passeert de placenta. Er is onvoldoende bewijs beschikbaar met betrekking tot de veiligheid van tramadol in de zwangerschap bij de mens. Daarom dient tramadol niet door zwangere vrouwen te worden gebruikt.

Tramadol - vóór of tijdens de bevalling toegediend - heeft geen effect op de uteriene contractiliteit. Bij pasgeborenen kan het veranderingen in de ademhalingsfrequentie induceren

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | |

Rev.nr.2408

Pag. 7 van 14

die gewoonlijk niet klinisch relevant zijn. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot neonatale onthoudingsverschijnselen.

Borstvoeding

Ongeveer 0,1% van de maternale dosis tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. In de onmiddellijke post-partumperiode komt de gemiddelde hoeveelheid tramadol die borstgevoede zuigelingen binnenkrijgen, bij een maternale orale dagelijks dosering tot 400 mg, overeen met 3% van de maternale dosis op basis van lichaamsgewicht. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is meestal niet nodig na een enkelvoudige dosis tramadol.

Vruchtbaarheid

Post-marketing bewakingsgegevens suggereren geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid.

Dierstudies hebben geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tramadol kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken, ook als het volgens de instructies wordt gebruikt. Daarom kan het de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Dit effect kan worden versterkt bij gelijktijdig gebruik van alcohol en andere psychosotrope stoffen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem-/orgaanklasse en de frequentie wordt als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en onbekend (kan niet worden beoordeeld op grond van de beschikbare gegevens).

De bijwerkingen die het meest worden gemeld zijn misselijkheid en duizeligheid, die beide bij meer dan 10% van de patiënten optreden.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen


Zelden: veranderingen van eetlust.

Niet bekend: hypoglycemie.

Psychische stoornissen

Zelden: Hallucinaties, verwardheid, slaapstoornissen, angst en nachtmerries. Er kunnen psychische bijwerkingen optreden na toediening van tramadol die variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van persoonlijkheid en duur van de medicatie). Hiertoe behoren stemmingsveranderingen (meestal verrukking, soms dysforie), veranderingen in activiteiten (meestal verminderd, soms toegenomen) en veranderingen in cognitieve en sensorische vaardigheden (bijvoorbeeld mate van besluitvaardigheid, perceptiestoornissen). Er kan afhankelijkheid optreden.

Zenuwstelselaandoeningen

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr.2408 Pag. 8 van 14 |

Zeer vaak: Duizeligheid.
Vaak: Hoofdpijn, somnolentie.
Zelden: Veranderingen in eetlust, paresthesie, tremor, respiratoire depressie, epileptiforme convulsies, abnormale coördinatie, onbedoelde spiersamentrekkingen, syncope.
Als de aanbevolen doseringen aanzienlijk worden overschreden en andere depressoren van het centrale zenuwstelsel gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5), kan respiratoire depressie optreden. Epileptiforme convulsies traden voornamelijk op na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de drempel tot aanvallen kunnen verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Onbekend: spraakstoornissen, serotoninesyndroom

Oogaandoeningen

Zelden: Wazig zien, miose, mydriasis

Hartaandoeningen

Soms: Cardiovasculaire deregulering (palpaties, tachycardie, posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps. Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneuze toediening en als de patiënt fysieke stress ondervindt.
Zelden: Bradycardie, verhoogde bloeddruk.

Bloedvataandoeningen

Soms: cardiovasculaire regulatie (orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneus toediening en bij patiënten die onder fysieke stress staan.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Frequentie onbekend: Hypoglykemie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Dyspneu
Frequentie onbekend: Verergering van astma is gemeld, al is een causaal verband niet aangetoond, hik.

Maagdarmstelselaandoeningen


Zeer vaak: Misselijkheid.
Vaak: Braken, constipatie, droge mond.
Soms: Kokhalzen; gastro-intestinale irritatie (een gevoel van druk in de maag, opgeblazen gevoel), diarree.

Lever- en galaandoeningen

Frequentie onbekend: In enkele incidentele gevallen is een stijging van leverenzymwaarden gemeld in een temporeel verband met het therapeutisch gebruik van tramadol.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Zweten.

| | | |
|---|-------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2408 | Pag. 9 van 14 |

Soms: Huidreacties (bijvoorbeeld pruritus, uitslag, urticaria)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Motorische spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Mictiestoornissen (problemen met urinelozing en urineretentie).

Algemene aandoeningen

Vaak: Vermoeidheid

Zelden: Allergische reacties (bijvoorbeeld dyspneu, bronchospasme, piepende ademhaling ('wheezing'), angio-oedeem) en anafylaxie; onthoudingsverschijnselen vergelijkbaar met die bij onthouding van opioïden, kunnen als volgt optreden: agitatie, angst, nervositeit, insomnie, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Andere symptomen die zeer zelden zijn waargenomen bij discontinuering van tramadol zijn: paniekaanvallen, sterke angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongewone symptomen die het centraal zenuwstelsel betreffen (d.w.z. verwardheid, waanideeën, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol HCl Aurobindo kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl)

4.9 Overdosering


Symptomen

In principe kan men bij vergiftiging met tramadol dezelfde symptomen verwachten als bij andere centraal werkzame analgetica (opioïden). Hierbij gaat het met name om miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen en coma, convulsies en respiratoire depressie tot respiratoir arrest.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling

De algemene spoedeisende maatregelen zijn van toepassing. Houd de luchtwegen vrij (aspiratie), houd de ademhaling en bloedsomloop in stand afhankelijk van de symptomen. De maag moet worden geledigd door middel van braken (bewuste patiënt) of maagspoeling. Respiratoire depressie kan worden tegengegaan met naloxon. In dierproeven had naloxon geen effect op convulsies. In dergelijke gevallen dient diazepam intraveneus te worden toegediend.

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr.2408 Pag. 10 van 14 |

In het geval van vergiftiging met orale toedieningsvormen, wordt gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of maagspoeling alleen aangeraden binnen 2 uur na tramadol inname. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in het geval van vergiftiging met extreem grote hoeveelheden of toedieningsvormen met verlengde afgifte.

Tramadol wordt door hemodialyse of hemofiltratie minimaal uit het serum geëlimineerd. Daarom is behandeling van acute intoxicatie met tramadol met uitsluitend hemodialyse of hemofiltratie niet geschikt voor detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, overige opioïden, ATC-code: N02AX02.

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum. Het is een niet-selectieve volledige agonist van de μ -, δ - en κ -opioïd receptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptor. Andere mechanismen die tot het analgetische effect ervan kunnen bijdragen, zijn de remming van de neuronale heropname van noradrenaline en een versterking van het vrijmaken van serotonine.

Tramadol heeft een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine heeft tramadol in analgetische doses over een groot bereik geen dempende werking op de ademhaling. Ook wordt de gastro-intestinale motiliteit minder beïnvloed. De effecten op het cardiovasculaire stelsel lijken gering te zijn. De sterkte van tramadol is vastgesteld op 1/10 (een tiende) tot 1/6 (een zesde) van die van morfine.


Pediatrische patiënten

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2000 pediatrie patiënten, variërend in leeftijd van pasgeborene tot 17 jaar oud. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies omvatten pijn na chirurgie (met name abdominale), na chirurgische extracties, vanwege breuken, brandwonden en trauma en andere pijnlijke omstandigheden waarbij pijnstillers voor ten minste 7 dagen noodzakelijk zijn.

Bij enkelvoudige doses van maximaal 2 mg / kg of meervoudige doses tot 8 mg / kg per dag (met een maximum van 400 mg per dag) bleek de werkzaamheid van tramadol beter dan placebo en gelijkwaardig of hoger te zijn dan paracetamol, nalbufine, pethidine of een lage dosis morfine. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was gelijk bij volwassen en pediatrie patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tramadol wordt na orale toediening voor meer dan 90% geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is circa 70%, ongeacht de gelijktijdige inname van voedsel. Het verschil tussen geabsorbeerde en niet-gemetaboliseerde beschikbare tramadol ligt waarschijnlijk aan het lage 'first-pass'-effect. Het 'first-pass'-effect na orale toediening is maximaal 30%.

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr.2408 Pag. 11 van 14 |

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit ($V_{d,\beta} = 203 + 40 \text{ l}$). Het heeft een plasma-eiwitbinding van circa 20%.

Na toediening van een enkele dosis tramadol van 100 mg in de vorm van capsules of tabletten aan jonge gezonde proefpersonen, waren plasmaconcentraties vindbaar binnen circa 15 tot 45 minuten binnen een gemiddelde C_{\max} van 280 tot 208 mcg/l en T_{\max} van 1,6 tot 2uur.

Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière. Zeer kleine hoeveelheden van de stof en van zijn O-desmethyl derivaat worden aangetroffen in de moedermelk (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

De eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2,\beta}$ is circa 6 uur, ongeacht de wijze van toediening. Bij patiënten boven de 75 jaar kan dit verlengd zijn met een factor van circa 1,4.

Bij mensen wordt tramadol voornamelijk gemetaboliseerd door middel van N- en O-demethylering en door conjugatie van de O-desmethylproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Tussen de andere metabolieten bestaan er interindividueel aanzienlijke kwantitatieve verschillen. Tot dusver zijn er elf metabolieten in de urine aangetroffen. Uit dierproeven is gebleken dat O-desmethyltramadol 2 - 4 maal krachtiger is dan de moederstof. De halfwaardetijd $t_{1/2,\beta}$ (6 gezonde proefpersonen) bedraagt 7,9 uur (bereik 5,4 - 9,6 uur) en is ongeveer hetzelfde als die van tramadol.

De remming van een of beide typen van de iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6, die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol, kan de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet beïnvloeden.

Tramadol en zijn metabolieten worden vrijwel volledig uitgescheiden via de nieren. De cumulatieve urine-uitscheiding is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. In gevallen van verminderde lever- of nierfunctie kan de halfwaardetijd enigszins verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden van $13,3 + 4,9$ uur (tramadol) en $18,5 + 9,4$ uur (O-desmethyltramadol), in een extreem geval respectievelijk 22,3 uur en 36 uur, vastgesteld. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min) waren de waarden $11 + 3,2$ uur en $16,9 + 3$ uur, in een extreem geval respectievelijk 19,5 uur en 43,2 uur.


Binnen het therapeutische bereik heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

De relatie tussen serumconcentraties en het analgetisch effect is dosisafhankelijk, maar varieert aanzienlijk in incidentele gevallen. Een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml is gewoonlijk effectief.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en herhaalde orale toediening aan proefpersonen van 1 jaar tot 16 jaar bleek algemeen vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen bij het aanpassen van de dosis op het lichaamsgewicht, maar met een hogere tussen- variabiliteit in kinderen van 8 jaar en jonger.

Bij kinderen jonger dan 1 jaar, is de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar nog niet volledig gekarakteriseerd. Informatie van studies met inbegrip van deze leeftijdsgroep geeft aan dat de vorming van O-desmethyltramadol via CYP2D6 voortdurend toeneemt bij pasgeborenen, en er wordt verondersteld dat een volwassen niveau

| | | |
|---|------------|---|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr.2408 Pag. 12 van 14 |

van CYP2D6 activiteit wordt bereikt bij ongeveer 1 jaar oud. Daarbij kan onvolwassen glucuronidatie systemen en onvolgroeide nierfunctie leiden tot een langzame eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar oud.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 - 26 weken aan ratten en honden, en orale toediening gedurende 12 maanden aan honden, zijn op grond van hematologische, klinisch-chemische en histologische onderzoeken geen aanwijzingen voor door de stof veroorzaakte veranderingen. Slechts na hoge doseringen die aanzienlijk boven de therapeutische dosis lagen, traden centrale verschijnselen op: rusteloosheid, salivatie, convulsies en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale doses van resp. 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht, en honden tevens rectaal toegediende doses van 20 mg/kg lichaamsgewicht, zonder enige reactie.

Bij ratten veroorzaakten tramaldoseringen vanaf 50 mg/kg/dag toxische effecten bij het moederdier en een stijging van de sterfte bij de pasgeboren ratten. Bij de jonge ratten trad retardatie op in de vorm van ossificatiestoornissen en vertraagde opening van vagina en ogen. De vruchtbaarheid van de mannelijke dieren werd niet beïnvloed. Na hoge doses (van 50 mg/kg/dag en hoger) vertoonden vrouwelijke dieren een verminderd drachtpercentage. Bij konijnen waren er toxische effecten bij het moederdier vanaf 125 mg/kg en skeletafwijkingen bij de nakomelingen.

In enkele in-vitrotestsystemen was er sprake van mutagene effecten. Bij in-vivo-onderzoeken was er geen sprake van dergelijke effecten. Op grond van de tot dusver verworven kennis kan tramadol worden geclassificeerd als niet-mutagene stof.

Bij ratten en muizen zijn onderzoeken uitgevoerd naar het oncogene potentieel van tramadolhydrochloride. Uit het onderzoek bij ratten bleek niet dat de stof de kans op tumoren vergroot. Uit het onderzoek bij muizen werd een verhoogde kans op leverceladenomen bij mannetjes (een dosisafhankelijke, niet-significante stijging vanaf 15 mg/ml) en een toenemend aantal longtumoren bij vrouwtjes in alle dosisgroepen (significant, maar niet dosisafhankelijk) geconstateerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen


Capsule-inhoud

Microkrystallijne cellulose
Colloïdaal watervrij silica
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Capsulewand:

Onderste deel

Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
IJzeroxide geel (E172)
Titaniumdioxide (E171)

| | | |
|--|------------|--|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO Rev.nr.2408 Pag. 13 van 14 |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | |

Bovenste deel

Gelatine
Natriumlaurylsulfaat
Indigokarmijn
Ijzeroxide geel (E172)
Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide(E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 en 500 capsules
HDPE-fles met polypropyleen dop: 30, 200 en 500 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies


Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 110742

| | | |
|--|------------|--|
| Tramadol HCl Aurobindo 50 mg, capsules, hard | RVG 110742 |  AUROBINDO Rev.nr.2408 Pag. 14 van 14 |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | |

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2012

Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 9: 1 oktober 2024.