

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadolhydrochloride capsules, capsules 50 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat 50 mg tramadolhydrochloride overeenkomend met 44,09 mg tramadol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORMEN

Capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute en chronische pijn van matige tot ernstige aard, zoals veroorzaakt door operaties, trauma of maligniteit.

4.2 Dosering en wijze van gebruik

Dosering

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Een dagdosis van 400 mg werkzame stof dient niet te worden overschreden, behalve bij bijzondere klinische omstandigheden.

Tenzij anders voorgeschreven, dient tramadol als volgt te worden gedoseerd:

Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar:

50 tot 100 mg tramadolhydrochloride, iedere 4 tot 6 uur (zie rubriek 5.1).

Indien tramadol wordt toegepast tegen acute pijn, moet rekening worden gehouden met het feit dat het effect iets later inzet dan dat van niet-opioïde analgetica en vergelijkbaar met dat van andere zwakke opioïden.

Kinderen ouder dan 1 jaar:

Enkele dosis: 1-2 mg/kg lichaamsgewicht (geschikte vorm is druppels voor oraal gebruik).

In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Een dagdosis van 8 mg/kg lichaamsgewicht of 400 mg werkzame stof (welke lager is) dient niet te worden overschreden (zie rubriek 5.1). Gezien hun hoge doseringssterkte zijn de capsules niet bedoeld voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Er bestaat geen ervaring met toepassing bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Ouderen

In de regel is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten (tot 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij oudere patiënten ouder dan 75 jaar kan de uitscheiding zijn verlengd. In dat geval dient het doseringsinterval aan de hand van de behoefte van de patiënt te worden verlengd.

Patiënten met nierinsufficiëntie/dialyse en leverfunctiestoornis

De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt.

Wijze van gebruik

De capsules dienen in zijn geheel te worden ingenomen, zonder te breken of kauwen, met voldoende vloeistof, met of zonder voedsel.

Duur van toediening

Tramadol mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt.

Behandeldoelen en stopzetting

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica of andere centraal werkende stoffen.
- Gelijktijdig, of binnen twee weken na, gebruik van MAO-remmers.
- Patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is door middel van behandeling,
- Behandeling van ontwenningverschijnselen bij drugsverslaafden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol dient alleen met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, patiënten met hoofdletsel, shock, bewustzijnsvermindering van onduidelijke herkomst, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, of verhoogde intracranieële druk.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden dient het geneesmiddel met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Gelijktijdig gebruik van tramadolhydrochloride met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen kunnen leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood. Door deze risico's moet gelijktijdig gebruik met deze sederende middelen alleen overwogen worden bij patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om tramadolhydrochloride gelijktijdig voor te schrijven met sederende middelen, moet de laagst effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwkeuring gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren dat zij letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten behandeld worden voor onderdrukte ademhaling of in het geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (zie rubriek 4.5) of indien de aanbevolen dosering aanzienlijk wordt overschreden (zie rubriek 4.9), omdat de mogelijkheid van onderdrukte ademhaling niet uitgesloten kan worden in deze situaties.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die tramadol in de aanbevolen dosering gebruikten. Het risico kan toenemen, indien de aanbevolen dagelijkse hoogste doseringslimiet (400 mg) tramadol wordt overschreden. Daarnaast kan tramadol bij patiënten die worden behandeld met medicijnen die de aanvalsdrempel voor insulten kunnen verlagen, het risico op insulten doen toenemen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met epilepsie of die gevoelig zijn voor insulten dienen alleen met tramadol te worden behandeld, indien de omstandigheden dat noodzakelijk maken.

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

Bij herhaalde toediening van opioiden, zoals tramadol, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioiden (*opioid use disorder* - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van tramadol kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioiden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van tramadol 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 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 opioiden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

Ontwenningsverschijnselen

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

Tramadolhydrochloride is niet geschikt als substitutie voor patiënten met een opioïd-afhankelijkheid. Alhoewel dit product een opioïd-agonist is, kan het de ontwenningsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

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 dosisescalaties.

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.

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 fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metabolisierders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

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

Bijnierinsufficiëntie

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

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.

Hyperalgesie

Hyperalgesie kan worden gediagnosticeerd wanneer een patiënt die langer wordt behandeld met opioïden zich presenteert met toegenomen pijn.

Dit kan kwalitatief en anatomisch verschillen van pijn gerelateerd aan de ziekteprogressie of doorbraakpijn die het gevolg is van opioïdtolerantie. Pijn geassocieerd met hyperalgesie is meestal meer diffuus dan de eerder bestaande pijn en minder gedefinieerd in kwaliteit. Symptomen van hyperalgesie kunnen verdwijnen door de dosis te verlagen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij patiënten die MAO-remmers gebruikten in de laatste 14 dagen voor gebruik van het opiaat pethidine, zijn levensbedreigende interacties waargenomen op het centrale zenuwstelsel, de respiratoire en cardiovasculaire functies. Dezelfde interacties met MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten tijdens behandeling met tramadol.

Gelijktijdig gebruik van tramadol en andere geneesmiddelen met centraal-depressieve werking, waaronder alcohol, kan de effecten op het centrale zenuwstelsel versterken (zie rubriek 4.8). Het gelijktijdig gebruik van tramadol met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma en overlijden.

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen verhogen het risico op sedatie, ademdepressie, coma en dood, door het toegevoegde CZS dempende effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van Tramadolhydrochloride en carbamazepine resulteert in verlaagde serumspiegels van tramadolhydrochloride waardoor de pijnstillende werking en de werkingsduur gereduceerd kunnen worden. Hoewel veranderingen in serumconcentraties van tramadolhydrochloride zijn geassocieerd met gelijktijdig gebruik van cimetidine, zijn zulke veranderingen klinisch niet significant.

Tramadol kan convulsies opwekken en de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine-heropname remmers (SNRIs), tricyclische antidepressiva, anti-psychoïca en andere middelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mitazapine, tetrahydrocannabinol).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonine-heropname remmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine-heropname remmers (SNRIs), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer gelijktijdige toediening van tramadol en coumarine derivaten (bv. warfarine) plaatsvindt, aangezien er meldingen zijn van een toegenomen INR met zware bloeding en ecchymoses bij sommige patiënten.

Middelen als ketoconazol en erythromycine, die CYP3A4 remmen, kunnen de omzetting van tramadol (N-demethylisering) en de omzetting van de actieve O-gedemethyliseerde metaboliet remmen. Er zijn geen studies gedaan om de klinische relevantie hiervan te onderzoeken (zie rubriek 4.8).

In een beperkt aantal studies was te zien dat pre- of post-operatieve toediening van de anti-emetisch 5-HT₃ antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol verhoogde in patiënten met post-operatieve pijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dierproeven met tramadol blijkt dat er bij zeer hoge doses effecten zijn op de orgaanontwikkeling, botvorming en neonatale mortaliteit. Teratogene effecten werden niet gezien. Tramadol passeert de placenta. Er zijn te weinig gegevens bekend over de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom dient tramadol niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Tramadol beïnvloedt - wanneer het voor of tijdens de geboorte wordt toegediend - de contractiliteit van de uterus niet. Bij de neonaat kan het tot doorgaans klinisch onbelangrijke veranderingen van de ademhalingsfrequentie leiden. 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, zelfs wanneer het volgens de voorschriften wordt gebruikt, effecten veroorzaken zoals slaperigheid en duizeligheid. Hierdoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen. Dit geldt met name in combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.

4.8 Bijwerkingen

Meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid, beiden in meer dan 10% van de patiënten voorkomend.

Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: allergische reacties (bijv. dyspneu, bronchospasme, piepende adem, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: veranderingen van eetlust.

Niet bekend: hypoglykemie, hyponatriëmie.

Psychische stoornissen:

Zelden: hallucinaties, toestand van verwardheid, slaapstoornissen, delirium, angst en nachtmerries.

Psychische bijwerkingen kunnen na gebruik van tramadol optreden, deze variëren wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naar gelang persoonlijkheid en duur van de medicatie). Daaronder vallen stemmingsveranderingen (meestal euforische stemming, soms dysforie), veranderingen in de activiteit (meestal vermindering, soms stijging) en veranderingen van de cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. vermogen om beslissingen te nemen, waarnemingsstoornissen). Een geneesmiddelenafhankelijkheid kan optreden.

Niet bekend: drugsverslaving. Herhaald gebruik van tramadol 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).

Symptomen welke optreden bij ontwenning, vergelijkbaar met de ontwenningssymptomen bij opiaten, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen welke zeer zelden zijn waargenomen bij beëindiging van tramadolgebruik zijn: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid, wanen, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid.

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid.

Zelden: paraesthesia, tremor, convulsies, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope, spraakstoornissen.

Niet bekend: serotoninesyndroom.

Convulsies traden voornamelijk op na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Oogaandoeningen:

Zelden: miose, wazig zien, mydriasis.

Hartaandoeningen:

Soms: cardiovasculaire regulatie (palpitatie, tachycardie). Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneuze toediening en bij patiënten die onder lichamelijke stress staan.

Zelden: bradycardie

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.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: onderdrukte ademhaling, dyspneu.

Als de aanbevolen dosering aanzienlijk overschreden is en andere centraal depressieve stoffen gelijktijdig zijn toegediend (zie rubriek 4.5), kan onderdrukte ademhaling optreden.

Verslechtering van astma is zelden gemeld, al is geen causaal verband vastgesteld.

Niet bekend: hik.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: verstopping, droge mond, braken.

Soms: braakneiging, maagdarmongemak (bijv. druk op de maag, gevoel van volheid), diarree.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: toename van leverenzymwaarden

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: hyperhidrose.

Soms: huidreacties (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden: motorische slapte.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: mictiestoornissen (dysurie en urine retentie).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid.

Onderzoeken:

Zelden: bloeddruk verhoogd

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 kunnen bij een tramadol-vergiftiging vergelijkbare symptomen verwacht worden als bij andere centraal werkzame analgetica (opiaten). Hieronder vallen in het bijzonder miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot een comateuze toestand, convulsies en onderdrukte ademhaling tot ademhalingsstilstand. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling

Hier gelden de algemene noodmaatregelen. Houdt de luchtwegen open en houdt de ademhaling en bloedsomloop in stand, al naar gelang de symptomen. Het tegengif voor onderdrukte ademhaling is naloxon. Bij dierproeven bleek naloxon echter niet te werken tegen convulsies. In dat geval dient diazepam intraveneus te worden toegediend.

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 verwijderd uit het plasma. Daarom is bij acute intoxicatie door Tramadol hemodialyse of hemofiltratie alleen geen geschikte manier van detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere opioïden; ATC-code N 02 AX 02.

Tramadolhydrochloride is een centraal werkend analgeticum, dat effectief is tegen matige tot ernstige acute en chronische pijn. Tramadolhydrochloride bestaat uit twee enantiomeren. De (+)-isomeer is voornamelijk actief als opiaat met een relatief preferentiële affiniteit voor de μ -opiaatreceptor (20 x hogere affiniteit dan de (-)-isomeer). Ook de (+)-desmethylmetaboliet zal zeker bijdragen aan de werking als opiaat. De metaboliet heeft in vivo een 6 x sterkere affiniteit voor de μ -receptor dan tramadol. In vitro is deze affiniteit 170 x sterker. De (-)-isomeer is actief als remmer van de noradrenaline-heropname en potentieert de analgetische werking van de (+)-isomeer. De bijdrage van de stimulatie van de serotonine vrijzetting wordt gering geacht. Tramadolhydrochloride heeft een analgetisch en antitussief effect. In tegenstelling tot morfine is onderdrukking van de ademhaling een effect dat nauwelijks wordt waargenomen bij therapeutische doseringen. Ook de invloed op de gastro-intestinale motiliteit en op het cardiovasculaire systeem is gering bij deze doseringen.

Pediatrische populatie

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2000 pediatrie patiënten met een leeftijd gaande van pasgeboren tot en met 17 jaar oud. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies zijn onder andere pijn na operatie (vooral abdominaal), na chirurgische tandextracties, na botbreuken, brandwonden en trauma's evenals andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk analgetische behandeling vereisen gedurende minstens 7 dagen.

Voor enkelvoudige doses tot 2 mg/kg of meervoudige doses tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400mg per dag) werd de werkzaamheid van tramadol beter bevonden dan placebo, en beter of gelijk aan paracetamol, nalbufine, pethidine of laag gedoseerde morfine. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was vergelijkbaar in

volwassen en pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Binnen het therapeutische doseringsgebied heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

Orale toediening (capsules)

Tramadol wordt na orale toediening in mensen voor ongeveer 90% geabsorbeerd. De absorptie halfwaardetijd bedraagt $0,38 \pm 0,18$ uur.

Een vergelijking van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) van tramadol na orale en intraveneuze toediening laat een biologische beschikbaarheid zien van $68 \pm 13\%$ voor tramadol capsules. De steady-state concentraties van tramadol zijn 30% tot 40% hoger dan die geëxtrapoleerd van eenmalige (single-dose) toediening. Als zodanig is de orale biologische beschikbaarheid van tramadol hoger dan van opioïden als morfine, fentanyl en hydromorfon, die variëren van ~20% tot ~50%. Maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 2 uur na toediening van Tramal capsules bereikt.

Verdeling

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). De plasma-eiwitbinding is ongeveer 20%. Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta. Zeer kleine hoeveelheden van de stof en het O-desmethyl-derivaat worden teruggevonden in de moedermelk (resp. 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

Metabolisme

Tramadol wordt bij mensen voornamelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering, alsmede door conjugatie van de O-desmethylproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er bestaan interindividueel grote kwantitatieve verschillen voor de andere metabolieten. Tot op heden werden in de urine 11 metabolieten aangetroffen. Uit dierproeven is gebleken dat O-desmethyltramadol een factor 2-4 sterker is dan de moedersubstantie. De halfwaardetijd $t_{1/2,\beta}$ (6 gezonde proefpersonen) bedraagt 7,9 uur (5,4 – 9,6 uur) en is ongeveer hetzelfde als die van tramadol.

De remming van een of beide typen van isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol, zou de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet kunnen beïnvloeden.

Excretie

Tramadol en de metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve urineuitscheiding is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. Onafhankelijk van de manier van toediening bedraagt de eliminatie halfwaardetijd $t_{1/2,\beta}$ ongeveer 6 uur. Bij patiënten boven de 75 jaar kan deze tijd met ongeveer een factor 1,4 zijn verlengd. Bij een lever- of nierfunctiestoornis kan de halfwaardetijd enigszins worden verlengd. Bij patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden vastgesteld van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) resp. $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol), en in een extreem geval 22,3 uur resp. 36 uur. Bij patiënten met een nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 5 ml/min) bedroegen de waarden $11 \pm 3,2$ uur resp. $16,9 \pm 3$ uur en in een extreem geval 19,5 uur resp. 43,2 uur.

De relatie tussen serumconcentraties en analgetische werking is afhankelijk van de dosis. Er bestaan echter in afzonderlijke gevallen grote afwijkingen. Over het algemeen is een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml werkzaam..

Bijzondere patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Bij kinderen ouder dan 1 jaar en na aanpassing van de dosis aan het lichaamsgewicht, zijn de serumconcentraties en het farmacokinetisch profiel van tramadol gelijk aan die bij volwassenen.

Ouderen

Het farmacokinetisch profiel van tramadol is gelijk bij gezonde jongvolwassenen en personen tussen 65 en 75 jaar. Bij patiënten ouder dan 75 kan de excretie van tramadol enigszins verlengd zijn.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de excretie van tramadol vertraagd.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de excretie van tramadol vertraagd.

Pediatrische populatie

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en meervoudige doses orale toediening aan patiënten van 1 tot en met 16 jaar waren vergelijkbaar met deze in volwassenen, wanneer een aangepaste dosis werd gegeven per lichaamsgewicht, maar met een hogere tussen-proefpersoon variabiliteit in kinderen van 8 jaar en jonger.

In kinderen jonger dan 1 jaar, werd de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar niet volledig gekarakteriseerd. Informatie afkomstig uit studies in deze leeftijdsgroep geeft aan dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 continu toeneemt bij pasgeborenen, en niveaus van CYP2D6 activiteit zoals bij volwassen worden verondersteld te worden bereikt rond de leeftijd van 1 jaar. Daarenboven kunnen immature glucuronidatiesystemen en een immature nierfunctie resulteren in trage eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol in kinderen tot 1 jaar.

5.3 Gegevens uit preklinische veiligheidsonderzoek

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

Tramadol-doseringen vanaf 50 mg/kg/dag veroorzaakten bij ratten toxische effecten bij de moeder en leidden tot een hogere sterfte onder de pasgeboren ratten. In de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op in de vorm van stoornissen van de ossificatie en verlate opening van de vagina en ogen. De vruchtbaarheid van de mannelijke en vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed. Bij konijnen traden vanaf 125 mg/kg toxische effecten bij de moeder en skeletafwijkingen in de nakomelingen op.

In enkele in-vitro testsystemen was sprake van mutagene effecten. Bij in-vivo onderzoeken waren er geen aanwijzingen voor een mutageen effect. Tramadol kan op grond van de tot op heden verworven kennis geclassificeerd worden als niet-mutagene stof.

Er is onderzoek verricht bij ratten en muizen naar het oncogene potentieel van tramadol. Uit het onderzoek bij ratten bleek geen stofgerelateerde toename van de tumorincidentie. Uit het onderzoek bij muizen werd een verhoogde kans op levercel-adenomen bij mannetjes (een dosisafhankelijke, niet-significante stijging vanaf 15 mg/kg) en een toenemend aantal longtumoren bij vrouwtjes van alle dosisgroepen (significant, maar onafhankelijk van de dosis) geconstateerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

capsule inhoud
dibasisch calciumfosfaat
colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat

capsule wand
gelatine
titaandioxide (E171)

drukinkt (voor opdruk "T50")
schellak
ijzeroxide zwart (E172)
propyleenglycol
ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking à 20 en 30 capsules. Verpakt in PVC/PVDC/Al doordrukstrips à 10 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 18941

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

Datum eerste verlening van de vergunning: 11 juni 1996
Datum laatste verlenging van de vergunning: 11 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 22 mei 2024