

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel:

1 capsule bevat 50 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules

Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg zijn harde gelatine capsules, maat 3 met een groen kapje en een gele romp. De capsules bevatten een wit, geurloos poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe moet de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. De maximale dagelijkse dosis van 400 mg dient niet te worden overschreden. Doses moeten niet frequenter dan om de 4 uur worden toegediend. De duur van het analgetisch effect is afhankelijk van de intensiteit van de pijn en duurt 4 tot 8 uur.

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar:

De gebruikelijke enkelvoudige dosering is 3-4 maal daags 50-100 mg tramadolhydrochloride (1-2 capsules Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg). Indien hiermee geen afdoende pijnstilling wordt bereikt, dient de dosis stapsgewijs te worden verhoogd totdat voldoende pijnstilling is bereikt.

Geriatrische patiënten:

In de regel is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten (tot 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of niersufficiënte 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.

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.

Niersufficiënte/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. Dialyse: aangezien tramadol slechts zeer langzaam via hemodialyse of hemofiltratie wordt verwijderd, is toediening ervan na de dialyse over het algemeen niet noodzakelijk.

Kinderen jonger dan 12 jaar:

Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg capsules dienen niet te worden toegediend aan kinderen aangezien ze niet geschikt zijn voor op de persoon afgestemde dosering.

Wijze van toediening:

Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg capsules dienen in het geheel ingeslikt te worden met voldoende water, onafhankelijk van de maaltijd.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg 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 ontweningsverschijnselen 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

Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg mag niet worden gebruikt bij:

- overgevoeligheid voor tramadol of één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1),
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of andere psychotrope geneesmiddelen,
- patiënten die MAO-remmers krijgen toegediend, of deze de afgelopen 14 dagen hebben gebruikt (zie rubriek 4.5),
- patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is door middel van behandeling,
- behandeling van ontweningsverschijnselen bij drugsverslaafden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg 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 intracraniale druk.

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

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het behandelen van patiënten met respiratoire depressie of wanneer de aanbevolen dosis significant overschreden is (zie rubriek 4.9), omdat de mogelijkheid van respiratoire depressie in deze gevallen niet kan worden uitgesloten.

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.

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.

Risico van gelijktijdig gebruik met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen:

Gelijktijdig gebruik van tramadol 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 tramadol 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).

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:

Populatie	Prevalentie %
Afrikaans/Ethiopisch	29%

Afro-Amerikaans	3,4% to 6,5%
Aziatisch	1,2% to 2%
Kaukasisch	3,6% to 6,5%
Grieks	6,0%
Hongaars	1,9%
Noord-Europees	1% to 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.

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die de aanbevolen dosering tramadol 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 insulsten kunnen verlagen, het risico op insulsten doen toenemen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of die gevoelig zijn voor insulsten dienen alleen met tramadol te worden behandeld, indien de omstandigheden dat noodzakelijk maken.

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

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioid use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg 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 Sandoz capsule 50 mg 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 Sandoz capsule 50 mg 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 substituut in opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïd-agonist is, kan het de onttrekkingsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

Dit middel 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 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 HCl Sandoz capsule 50 mg.

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 HCl Sandoz retard en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.

Sederende middelen zoals benzodiazepines en verwante middelen:

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).

De resultaten van farmacokinetisch onderzoek hebben tot dusver uitgewezen dat bij gelijktijdig of voorafgaand gebruik van cimetidine (enzymremmer) geen klinisch relevante interacties zijn te verwachten. Het gelijktijdig of voorafgaand gebruik van carbamazepine (enzyminductor) kan het pijnstillende effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

De combinatie van gemengde agonisten/antagonisten (b.v. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) met tramadol is niet aan te raden, omdat het analgetisch effect van een pure agonist in theorie zou kunnen verminderen in deze omstandigheden.

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

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge middelen, zoals selectieve serotoninteeropname 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.

Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erythromycine, kunnen mogelijk het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-demethyl-metaboliet remmen. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht (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 neonat 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:

Postmarketingwaarnemingen 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.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: allergische reacties (bijv. dyspnoe, bronchospasme, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: veranderingen van eetlust.

Niet bekend: hypoglykemie.

Psychische stoornissen:

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

Psychiatrische 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 vrolijke 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). Afhankelijkheid kan optreden.

Symptomen welke optreden bij ontwenning, vergelijkbaar met de ontwenningverschijnselen 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, paresthesiën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid, hersenschimmen, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid.

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid.

Zelden: paraesthesia, tremor, convulsies van epileptische aard, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.

Niet bekend: serotoninesyndroom

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

Oogaandoeningen:

Zelden: wazig zien, mydriasis, miosis.

Hartaandoeningen:

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: respiratoire depressie, dyspnoe. Bij het aanmerkelijk overschrijden van de aanbevolen dosering en bij het gelijktijdig gebruik van andere centraal remmende stoffen (zie rubriek 4.5), kan respiratoire depressie optreden.

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

Niet bekend: hik

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: verstopping, droge mond, braken.

Soms: braakneiging, gastro-intestinale irritaties (bijv. druk op de maag, gevoel van volheid), diaree.

Lever- en galaandoeningen:

In enkele geïsoleerde gevallen werden verhoogde leverenzymen beschreven tijdens het therapeutisch gebruik van tramadol.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: zweten.

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden: motorische slapte.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: mictiestoornissen (moeilijkheden met uitplassen van urine, dysurie en urine retentie).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid.

Onderzoeken:

Zelden: toename van de bloeddruk

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg 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 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, serotoninesyndroom, bewustzijnsstoornissen tot een comateuze toestand, convulsies en ademhalingsdepressie tot ademhalingsstilstand.

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 ademhalingsdepressie 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 HCl Sandoz capsule 50 mg hemodialyse of hemofiltratie alleen geen geschikte manier van detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: opioïd analgetica.
ATC-code: N02AX02

Tramadol is een centraal werkend analgeticum. Het is een niet-selectieve pure agonist voor μ -, δ - en κ -opioïd receptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptor. Andere mechanismen die bijdragen aan het analgetisch effect zijn inhibitie van neuronale heropname van noradrenaline en verhoging van de 5HT-afgifte.

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 traumas 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:

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis wordt tramadol bijna volledig geabsorbeerd en is de absolute biobeschikbaarheid ongeveer 70%. Het verschil tussen geabsorbeerd en beschikbaar geneesmiddel wordt veroorzaakt door een laag first-pass metabolisme, dat niet hoger is dan 30% na orale toediening.

Distributie:

De gegevens suggereren een effectieve verdeling en hechte binding aan de weefsels aangezien het verdelingsvolume groter is dan het lichaamsvolume. Eiwitbinding was 4% - 20%.

Biotransformatie:

Hepatisch CYP2D6 blijkt hoofdverantwoordelijk voor de vorming van O-desmethyl-tramadol, terwijl de vorming van N-desmethyl-tramadol wordt gekatalyseerd door CYP2D6 en CYP3A4. Conjugatie van de O-demethylatie producten met glucuronzuur kan optreden.

Alleen O-desmethyl-tramadol is farmacologisch actief. Ongeveer 5-10% van de Caucasische populatie heeft een langzaam metabolisme en een gereduceerde activiteit van het CYP2D6 enzym. Serum concentraties van tramadol zijn hoger in langzame omzetters versus snelle omzetters, terwijl O-desmethyl-tramadol concentraties lager zijn.

Remming van één of beide types van de isoenzymen CYP3A4 (zoals bijvoorbeeld door ketoconazol, erytromycine) en CYP2D6 (zoals bijvoorbeeld door fluoxetine, paroxetine kinidine, ritonavir) betrokken bij de biotransformatie van tramadol, kan de plasmaconcentraties van tramadol of zijn actieve metabolieten beïnvloeden. Hetzelfde gaat op voor enzyminductoren (zoals bijvoorbeeld rifampicine, fenytoïne).

Eliminatie:

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. Van een toegediende dosis wordt 90% van de totale radioactiviteit cumulatief uitgescheiden via de nieren. Ongeacht de wijze van toediening bedraagt de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2B}$) ongeveer 6 uur. De halfwaardetijd van O-desmethyl-tramadol is vergelijkbaar met die van tramadol.

De halfwaardetijd kan verlengd zijn met een factor 1,4 in patiënten die ouder zijn dan 75 jaar. Een geringe verlenging van de halfwaardetijd moet verwacht worden in patiënten met een verminderde lever- en nierfunctie. In patiënten met ernstig orgaanfalen (bijvoorbeeld levercirrose, creatinineklaring < 5 ml/min) is een 2- tot 3-voudige verlenging van de eliminatie halfwaardetijd geobserveerd.

Lineariteit/non-lineariteit:

Tramadol laat een lineair farmacokinetisch profiel zien binnen het therapeutische doseringsbereik. De relatie tussen serumconcentraties en analgetische werking is dosis-afhankelijk, echter met grote verschillen per afzonderlijk geval. Een serumconcentratie van 100-300 ng/ml is over het algemeen effectief.

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 tussenproefpersoon 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 het preklinisch veiligheidsonderzoek

De meerderheid van de in vitro en in vivo tests wijst erop dat tramadol geen risico op genotoxiciteit bij mensen met zich meebrengt. In een carcinogeniteitstudie bij de muis werd een verhoogde incidentie van algemene murine tumoren (pulmonair en hepatisch) waargenomen. Vergelijkbare bevindingen konden niet worden aangetoond in een carcinogeniteitstudie bij de rat. Deze gegevens wijzen niet op risico voor de mens. Bij ratten zijn geen effecten van tramadol op de vruchtbaarheid en de voortplanting gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

In deze capsules zijn de volgende hulpstoffen verwerkt: calciumwaterstoffosfaat (E341b), natriumcarboxymethylzetmeel type A, magnesiumstearaat (E470b), titaandioxide (E171), ijzeroxide (E172), indigotine (E132) en gelatine.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Beschikbaar in patiëntenverpakkingen van 20, 30 of 50 capsules in PVC/Al of PP/Al doordrukstrips à 10 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzonderheden.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 21690 (Tramadol HCl Sandoz capsule 50 mg, capsules)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juli 1998
Datum van laatste verlenging: 6 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8; 23 juli 2024.