

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Sandoz bruis 50 mg, bruistabletten.

2. KWALITATIVE EN KWANTITATIVE SAMENSTELLING

Elke bruistablet bevat 50 mg tramadol (hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke bruistablet bevat 71 mg lactose (als monohydraat)

10 mg aspartaam (E951)

214 mg (9,3 mmol) natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistablet.

Witte of gebroken-witte, ronde tabletten, aan beide zijden plat met afgeronde hoeken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute en chronische pijn van matige tot ernstige aard.

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 altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Dagelijkse doseringen van 400 mg tramadolhydrochloride mogen niet overschreden worden, behalve in bijzondere klinische gevallen. In zulke gevallen wordt het gebruik van een passender doseringsvorm aanbevolen.

Volwassenen en kinderen boven 12 jaar

Afhankelijk van de ernst van de pijn bedraagt de aanvangsdosis 50 of 100 mg tramadolhydrochloride, gevolgd door 50 of 100 mg tramadol HCl niet vaker dan 3-4 maal per dag. Bij acute pijn is meestal een initiële dosis van 100 mg tramadol noodzakelijk. Bij pijn geassocieerd met een chronische aandoening wordt een initiële dosis van 50 mg tramadol HCl aanbevolen.

De uitwerking houdt, afhankelijk van de pijn, ongeveer 3-8 uur aan.

Bij acute pijn wordt dit geneesmiddel slechts een enkele keer of hoogstens een paar maal toegediend, zodat een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk is. Bij chronische pijn echter dienen de doseringsintervallen te worden vergroot vanwege het gevaar van accumulatie, veroorzaakt door vertraagde eliminatie.

In geen geval mag Tramadol HCl Sandoz bruis 50 mg langer worden gegeven dan absoluut noodzakelijk.

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.

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.

Pediatrische patiënten:

Tramadol is niet geschikt voor kinderen onder 12 jaar.

Wijze van toediening.

Voor oraal gebruik.

De bruistabletten worden opgelost in een glas water voor inname. De toediening is onafhankelijk van maaltijden.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol HCl Sandoz bruis 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 bruis 50 mg is gecontraïndiceerd

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- bij acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of psychotrope middelen
- bij patiënten die MAO-inhibitoren innemen of deze de laatste 14 dagen gebruikt hebben (zie rubriek 4.5),
- bij patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle kan worden gebracht door behandeling
- voor het gebruik van afkick-therapie voor narcotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol HCl Sandoz bruis 50 mg mag slechts met bijzondere voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met verslaving aan opioïden, aan patiënten met hoofdletsel, in geval van shock of gereduceerd bewustzijnsniveau van onbekende oorzaak, aandoeningen van het ademhalingscentrum of van de functie van de ademhaling, verhoogde intercraniale druk.

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.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het behandelen van patiënten met respiratoire depressie, of als tegelijkertijd medicijnen worden toegediend die het centrale zenuwstelsel kunnen onderdrukken (zie rubriek 4.5), 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.

Risico van gelijktijdig gebruik met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen
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).

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.

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort heeft of dit enzym volledig mist, kan een adequaat analgetisch effect niet worden verkregen. Schattingen wijzen erop dat tot 7% van de Kaukasische populatie dit tekort kan hebben. Als de patiënt echter ultrasnel metaboliseert is, bestaat er een risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses. Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, kleine pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen dit symptomen zijn van bloedsomloop- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en in zeer zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

Schattingen van de prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties zijn 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 zijn meldingen in de gepubliceerde literatuur dat tramadol post-operatief gegeven, aan kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructief slaapapneu, leidde tot zeldzame, maar levensbedreigende bijwerkingen. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol wordt toegediend aan kinderen voor post-operatieve pijnverlichting en moet gepaard gaan met nauwlettende monitoring van symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een aangetaste ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen bij wie de ademhalingsfunctie kan worden aangetast, waaronder neuromusculaire aandoeningen, ernstige hart- of ademhalingsaandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, meerdere trauma's of uitgebreide chirurgische ingrepen. Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opiaten, dient het middel met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Tramadol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

Er zijn convulsies gerapporteerd bij patiënten die tramadol volgens de aanbevolen dosering ingenomen hebben. Het risico kan verhoogd zijn, indien de doseringen van tramadolhydrochloride de aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 400 mg overschrijden. Bovendien kan tramadol een verhoogde kans op insulsten veroorzaken bij patiënten die worden behandeld met andere geneesmiddelen die zelf de drempelwaarde voor insulsten verlagen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of patiënten die gevoelig zijn voor insulsten dienen slechts onder dwingende omstandigheden met tramadol te worden behandeld.

Tramadol is niet geschikt als vervangingsmiddel bij opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïd-agonist is, kan het de onttrekkingsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

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

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramadol HCl Sandoz bruis 50 mg, 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 Sandoz bruis 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 bruis 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 bruis 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 langer therapie met tramadol nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningssymptomen te voorkomen.

Tramadol HCl Sandoz bevat aspartaam, natrium en lactose

Dit product bevat 10 mg aspartaam per bruistablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine, en kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie. Er zijn geen niet-klinische of klinische gegevens beschikbaar om het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken te beoordelen.

Dit geneesmiddel bevat 214 mg natrium per bruistablet, overeenkomend met 10,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. De maximale dagelijkse dosis van dit geneesmiddel is gelijk aan 85,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium voor een volwassene. Tramadol HCl Sandoz bruis 50 mg wordt als hoog in natrium beschouwd. Daarmee dient vooral rekening te worden gehouden met mensen die een zoutarm dieet volgen.

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol HCl Sandoz bruis 50 mg mag niet gelijktijdig met MAO-inhibitoren worden gegeven (zie rubriek 4.3). Bij patiënten die werden behandeld met MAO-remmers in de 14 dagen voorafgaand aan het gebruik van het opioïde pethidine, werden levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten tijdens de behandeling met tramadolhydrochloride.

De gelijktijdige toediening van tramadolhydrochloride met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (inclusief alcohol), kan het effect op het centraal zenuwstelsel versterken (zie rubriek 4.8).

Het gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Sandoz bruis 50 mg 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 farmacokinetische studies hebben tot dusver aangetoond dat bij de gelijktijdige of eerdere toediening van cimetidine (enzymremmer) klinisch relevante interacties waarschijnlijk niet voorkomen.

Gelijktijdige of voorafgaande toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan het analgetisch effect van tramadol doen afnemen en de duur van de werking verkorten.

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs), serotonine norepinefrine-heropnameremmers (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 geneesmiddelen, 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).

Het staken van de behandeling met serotonerge geneesmiddelen zorgt meestal voor een snelle verbetering. Behandeling hangt af van de aard en ernst van de symptomen.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met tramadolhydrochloride en cumarinederivaten (zoals warfarine), aangezien bij een aantal patiënten een verhoogde INR met grote bloedingen en ecchymosen zijn gemeld.

Andere werkzame stoffen die het enzym CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erytromycine, kunnen het metabolisme van tramadol (N-demethylatie) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-gedemethyleerde metaboliet remmen. Het klinisch belang van een dergelijke interactie is niet bestudeerd.

In een beperkt aantal studies verhoogde de pre- of postoperatieve toediening van de anti-emetische 5-HT₃-antagonist ondansetron de behoefte aan tramadolhydrochloride bij patiënten met postoperatieve pijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tramadol passeert de placenta. Dierstudies met tramadol onthulden bij zeer hoge doses effecten op de ontwikkeling van organen, ossificatie en neonatale sterfte. Teratogene effecten werden niet waargenomen. Er is onvoldoende bewijs beschikbaar over de veiligheid van tramadolhydrochloride tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom moet Tramadol HCl Sandoz bruis 50 mg niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen.

Tramadolhydrochloride - toegediend vóór of tijdens de geboorte - heeft geen invloed op de weeënactiviteit. In neonaten kan het veranderingen in de ademhalingsfrequentie veroorzaken, die meestal niet klinisch relevant zijn. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot neonatale ontwenningverschijnselen.

Borstvoeding

Ongeveer 0,1% van de maternale dosis tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. In de onmiddellijke post-partumperiode, voor maternale dagelijkse orale doseringen tot 400 mg per dag, komt dit overeen met een gemiddelde hoeveelheid tramadol ingenomen door zuigelingen die borstvoeding hebben gekregen van 3% van de gewichtsgecorrigeerde dosis. Tramadol dient daarom niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding of als alternatief moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met tramadol. Stopzetting van het geven van borstvoeding is over het algemeen niet nodig na een enkele 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

Zelfs als het volgens voorschrift wordt gebruikt kan tramadolhydrochloride bijwerkingen veroorzaken zoals slaperigheid, duizeligheid en wazig zien, en kan daardoor het reactievermogen beïnvloeden van bestuurders van motorvoertuigen en personen die machines gebruiken. Dit is vooral van toepassing bij het gelijktijdig gebruik van alcohol en andere psychotrope stoffen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid, beide komen bij meer dan 10% van de patiënten voor.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$)

Vaak: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zelden: ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden: ($< 1/10.000$)

Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: allergische reacties (bijv. dyspnoe, bronchospasmen, niezen, angio-oedeem) en anafylaxie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: veranderingen in eetlust

Niet bekend: hypoglykemie

Psychische stoornissen:

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

Psychische bijwerkingen na toediening van tramadolhydrochloride kunnen optreden, die per individu kunnen variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de behandeling). Hieronder vallen stemmingswisselingen (meestal euforie, soms dysforie), veranderingen in activiteit (meestal een vermindering, soms een verhoging) en veranderingen in cognitieve en zintuiglijke vermogens (zoals besluitvaardigheids- en waarnemingsstoornissen). Er kan geneesmiddelafhankelijkheid ontstaan.

Symptomen van het abstinentiesyndroom zijn vergelijkbaar met ontwenning van opiaten en kunnen als volgt voorkomen: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden werden gezien bij stopzetten van tramadol zijn: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinatie, paresthesie, oorsuizen en ongewone symptomen van het centrale zenuwstelsel (zoals verwardheid, wanen, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Zelden: paresthesie, tremor, convulsies, onvrijwillige spiersamentrekkingen, abnormale coördinatie en syncope, spraakproblemen.

Convulsies traden vooral op na toediening van hoge doses tramadolhydrochloride of na gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Niet bekend: serotoninesyndroom.

Oogaandoeningen:

Zelden: wazig zien, mydriasis, miosis

Hartaandoeningen:

Soms: cardiovasculaire regulatie (palpaties, tachycardie). Deze bijwerkingen kunnen vooral na intraveneuze toediening van tramadolhydrochloride optreden en bij patiënten onder fysieke stress.
Zelden: bradycardie

Bloedvataandoeningen:

Soms: cardiovasculaire regulatie (orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen vooral na intraveneuze toediening van tramadolhydrochloride optreden en bij patiënten onder fysieke stress.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: ademhalingsdepressie, dyspneu

Als de aanbevolen doseringen aanzienlijk overschreven worden en tegelijk andere middelen worden toegediend die een remmende werking op het CZS hebben (zie rubriek 4.5) kan ademhalingsdepressie optreden. Ook een verergering van astma is gemeld, hoewel een oorzakelijk verband niet is aangetoond.

Niet bekend: Hik

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: obstipatie, droge mond, braken

Soms: kokhalzen, gastro-intestinaal ongemak (een gevoel van druk op de maag, opgeblazen gevoel), diarree.

Lever- en galaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: hyperhidrosis

Soms: huidreacties (zoals pruritus, rash, urticaria).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden: motorische zwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: mictiestoornissen (dysurie en urineretentie).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid

Onderzoeken

Zelden: toename van de bloeddruk

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol HCl Sandoz bruis 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 overdosering van tramadolhydrochloride de typische symptomen van centraal werkzame analgetica (opioïden) worden verwacht, met name: myosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstorings tot aan coma, convulsies en respiratoire depressie tot en met respiratoir arrest.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling:

De algemene maatregelen tijdens noodsituaties zijn van toepassing. Houd de ademhalingsweg (aspiratie!) open, onderhoud de ademhaling en circulatie in afhankelijkheid van de symptomen. Het tegengif bij respiratoire depressie is naloxon. In dierstudies had naloxon geen effect op convulsies. In zulke gevallen dient diazepam intraveneus te worden toegediend.

In het geval van overdosering met orale formuleringen wordt maagdarmsstelselontgiftiging met geactiveerde kool of door het ledigen van de maag alleen aanbevolen binnen 2 uur na inname van tramadolhydrochloride. Maagdarmsstelselontgiftiging op een later tijdstip kan nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of formuleringen met verlengde afgifte.

Tramadol wordt slechts in zeer geringe mate door hemodialyse of hemofiltratie uit het serum verwijderd. Derhalve is de behandeling van een acute overdosering van tramadol hydrochloride door middel van alleen hemodialyse of hemofiltratie niet geschikt voor detoxificatie.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica; andere opioïden.

ATC Code: N02AX02

Werkingsmechanisme

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum. Het is een non-selectieve pure agonist van de μ -, δ - en κ -opioïde receptoren met een hogere affiniteit tot de μ -receptor. De remming van de neuronale wederopname van noradrenaline en de verhoging van de serotoninevrijzetting zijn andere mechanismen die tot het analgetische effect van tramadol bijdragen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tramadol bezit een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine wordt geen onderdrukking van de ademhaling waargenomen over een groot bereik der analgetische doseringen van tramadolhydrochloride. Ook de gastro-intestinale motiliteit wordt minder beïnvloed. De effecten op het cardiovasculaire systeem zijn gering. De sterkte van tramadol werd als 1/10 (één-tiende) tot 1/6 (één-zesde) van morfine gerapporteerd.

Pediatrische patiënten

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn bestudeerd in klinische studies met meer dan 2.000 pediatrie patiënten, variërend in leeftijd van neonat tot 17 jaar. De indicaties voor pijnbehandeling bestudeerd in die studies omvatten pijn na de operatie (voornamelijk buik), na chirurgische tandextracties, als gevolg van fracturen, brandwonden en trauma's, evenals andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk een pijnstillende behandeling van ten minste 7 dagen vereisen.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Na orale inname wordt meer dan 90% van tramadolhydrochloride geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70% en is onafhankelijk van de gelijktijdige inname van voeding. Het verschil tussen het geabsorbeerde en het beschikbare niet-gemetaboliseerde tramadol wordt waarschijnlijk door een gering "first-pass" effect veroorzaakt. Het "first-pass" effect na orale inname heeft een maximum van 30%.

Na inname van 2 tramadolbruistabletten (overeenkomend met 100 mg tramadolhydrochloride) wordt de plasmapiekconcentratie $C_{max} = 270,6 \pm 36,01$ ng/ml bereikt na 1,17 uur.

Distributie

Tramadol bezit een sterke weefselaffiniteit ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). De binding aan plasma-eiwitten bedraagt circa 20%.

Tramadol passeert de hersen-bloed en placenta barrières. Zeer geringe hoeveelheden van deze stof en zijn O-desmethyl derivaat worden in de moedermelk gevonden (0,1% resp. 0,02% van de toegediende dosis).

Biotransformatie

In het menselijk lichaam wordt tramadol hoofdzakelijk gemetaboliseerd middels N- en O-demethylering en door conjugatie van het O-demethyl derivaat met glucuronzuur. Alleen het O-desmethyl derivaat farmacologisch actief. Er worden kwantitatief aanzienlijke interindividuele verschillen ten aanzien van de andere metabolieten gevonden. Tot nu toe zijn er 11 metabolieten in de urine bepaald. In dierproeven werd aangetoond dat het O-desmethyl derivaat 2 tot 4 maal zo sterk is als tramadol. De eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2}$ beta (6 gezonde vrijwilligers) van deze metaboliet bedraagt 7,9 uur (bereik 5,4-9,6 uur) en is daarmee ongeveer gelijkwaardig aan die van tramadol.

De remming van een of beide typen van de isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol kan invloed hebben op de plasmaconcentratie van tramadol of de actieve metaboliet.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2}$ beta bedraagt, onafhankelijk van de aard van toediening, ongeveer 6 uur. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de halfwaardetijd met een factor van ongeveer 1,4 verlengd zijn.

Tramadol en zijn metabolieten worden nagenoeg volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve uitscheiding in de urine bedraagt 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. In geval van lever- en nierfunctiestoornis kan de halfwaardetijd in geringe mate verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose werden eliminatiehalfwaardetijden vastgesteld van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol), in een extreem geval zelfs 22,3 resp. 36 uur. In patiënten met renale insufficiëntie (creatinine klaring < 5 ml/min) lagen de halfwaardetijden bij $11 \pm 3,2$ resp. $16,9 \pm 3$ uur, in een extreem geval bij 19,5 resp. 43,2 uur.

Lineariteit

Binnen het therapeutische doseringsbereik bezit tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

Het verband tussen serumconcentratie en analgetisch effect is afhankelijk van de dosis, maar varieert aanzienlijk in individuele gevallen. Gewoonlijk is een serumconcentratie van 100-300 ng/ml werkzaam.

Pediatrische patiënten

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

Bij kinderen jonger dan 1 jaar is de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol bestudeerd, maar is nog niet volledig gekarakteriseerd. Informatie uit studies met deze leeftijdsgroep geeft aan dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 voortdurend toeneemt bij neonaten, en er wordt aangenomen dat de volwassen niveaus van CYP2D6-activiteit zijn bereikt bij ongeveer 1 jaar oud. Bovendien kunnen onvolgroeide glucuronidatiesystemen en een onvolgroeide nierfunctie resulteren in trage eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na herhaaldelijke orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6-26 weken aan ratten en honden en orale toediening gedurende 12 maanden in honden hebben hematologische, klinisch-chemische en histologische studies geen aanwijzingen geleverd voor veranderingen in verband met deze stof. Aandoeningen van het CZS (rusteloosheid, kwijlen, convulsies en verminderde gewichtstoename) traden slechts op na hoge doses, die aanzienlijk boven het therapeutische bereik lagen. Ratten en honden tolereerden orale doses van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht, en honden rectale doses van 20 mg/kg lichaamsgewicht zonder enig teken van reactie.

Bij ratten veroorzaakten tramadoldoses van 50 mg/kg/dag en meer toxische effecten bij de moederdieren en verhoogden de neonatale mortaliteit. Bij de nakomelingen trad retardatie op in de vorm van storingen tijdens de ossificatie en vertraagd opengaan van de vagina en de ogen. De mannelijke en vrouwelijke fertiliteit was niet aangetast. Bij konijnen werden vanaf 125 mg/kg/dag eveneens toxische effecten bij de moederdieren en skeletanomalieën bij de nakomelingen geobserveerd.

In sommige *in vitro*-testsystemen werden aanwijzingen voor mutagene effecten gevonden. In *in vivo*-tests konden zulke effecten niet worden aangetoond. Gebaseerd op het tot dusver verworven wetenschappelijk materiaal kan tramadol als niet-mutageen geclassificeerd worden. Studies naar het kankerverwekkende potentieel van tramadol werden uitgevoerd bij ratten en muizen. De studie bij ratten liet geen enkele aanwijzing zien voor een toename van de incidentie van tumoren in verband met deze stof. In de studie bij muizen trad bij de mannelijke dieren (een dosisafhankelijke, niet-significante toename vanaf 15 mg/kg) een verhoogde incidentie van leverceladenomas op en bij de wijfjes in alle dosisgroepen een toename van longtumoren (significant, maar niet dosisafhankelijk).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur, watervrij
Natriumwaterstofcarbonaat
Lactosemonohydraat
Natriumsulfaat, watervrij
Natriumcarbonaat, watervrij

Povidon K25
Natriumcyclamaat
Aspartaam (E951)
Macrogol 6000
Sinaasappelaroma (bestaande uit sinaasappelolie, terpeenrijke essentiële sinaasappelolie, citroenzuurmonohydraat, gebutyleerd hydroxyanisol, arabische gom, dextrine)
Simethicone emulsie (bestaande uit simeticone, watervrij colloïdaal siliciumoxide, methylcellulose en sorbinezuur)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Houd het buisje goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen buis met polyethyleen sluitplug bevattend silicagel als droogmiddel.
Verpakkingsgroottes: 10/15/20 bruistabletten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 23527

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

Datum van eerste goedkeuring: 22 april 1999
Datum van laatste hernieuwing: 18 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 23 september 2024.