

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules	DE/H/0282 RVG 27163	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 50 mg tramadolhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Witte, ondoorzichtige capsule, hard.

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. Doses moeten niet frequenter dan om de 4 uur worden toegediend. De duur van het analgetische effect is afhankelijk van de intensiteit van de pijn en houdt 4 tot 8 uur aan.

De behandeling dient kort van duur en intermitterend te zijn, aangezien afhankelijkheid op kan treden bij gebruik van tramadol. De voordelen van langdurige toediening dienen te worden heroverwogen om zeker te stellen dat zij opwegen tegen het risico van afhankelijkheid (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

De maximale dagelijkse dosis van 400 mg dient niet te worden overschreden, behalve in bepaalde klinische omstandigheden.

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar

De gebruikelijke enkelvoudige dosering is 50 mg tramadolhydrochloride (1 capsule Tramadol HCl capsule CF 50 mg). Als de pijnbestrijding 30-60 minuten na toediening van 50 mg tramadolhydrochloride nog steeds onvoldoende is, is toediening van een tweede enkelvoudige dosis van 50 mg tramadolhydrochloride mogelijk.

In geval van hevige pijn, wanneer geen toereikende analgesie wordt bereikt, moet een enkelvoudige dosis van 100 mg tramadolhydrochloride worden toegediend. Indien hiermee geen afdoende

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules</i>	<i>DE/H/0282</i> <i>RVG 27163</i>	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-2

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 nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij oudere patiënten (ouder dan 75 jaar) kan de uitscheiding zijn verlengd. In dat geval dient het doseringsinterval individueel 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.

Tramadol wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis en/of ernstige leverfunctiestoornis.

Kinderen jonger dan 12 jaar

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

Opmerking

De aanbevolen doses zijn bedoeld als richtlijn. In principe moet altijd de laagste analgetische werkzame dosis worden gekozen. Behandeling van chronische pijn moet bij voorkeur worden gegeven aan de hand van een vast toedieningsschema.

Duur van behandeling

Tramadol mag nooit langer worden gebruikt dan absoluut noodzakelijk is voor pijnbestrijding. Als de aard en ernst van de onderliggende ziekte duiden op de noodzaak van langdurige pijnbestrijding, moet de aanhoudende medische noodzaak van pijnbestrijding met tramadol zorgvuldig met korte, regelmatige tussenpozen worden beoordeeld (d.w.z. door onderbrekingen van de behandeling).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen.
- Tramadol mag niet worden toegediend aan patiënten die monoamineoxidase (MAO)-remmers gebruiken of korter dan 2 weken geleden gebruikt hebben.
- Bij patiënten met epilepsie die niet adequaat door behandeling onder controle is gebracht.
- Tramadol dient niet te worden gebruikt bij ontwenningstherapie van narcotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Er kunnen tolerantie, psychische en lichamelijke afhankelijkheid optreden, vooral na langdurig

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules	DE/H/0282 RVG 27163	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-3

gebruik.

Bij patiënten met een neiging tot misbruik of afhankelijkheid van geneesmiddelen dient de behandeling steeds kortdurend te zijn en plaats te vinden onder strikte medische supervisie.

Tramadol is niet geschikt als substitutiepreparaat voor opioïdafhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïdantagonist is, kan tramadol niet de symptomen van morfine-onthouding onderdrukken.

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	Prevalentiepercentage
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afrikaans-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%

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.

Voorzorgen

Convulsies zijn gemeld bij therapeutische doses en het risico kan verhoogd zijn bij doses hoger dan de gebruikelijke maximale dagelijkse dosis (400 mg tramadol). Patiënten met epilepsie in de anamnese of die gevoelig zijn voor toevallen dienen alleen met tramadol te worden behandeld als er dwingende redenen voor zijn. Het risico op convulsies kan zijn verhoogd bij patiënten die tegelijk met tramadol geneesmiddelen gebruiken die de drempel voor het krijgen van een toeval verlagen (zie rubriek 4.5).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules	DE/H/0282 RVG 27163	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-4

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opiaten, moet voorzichtigheid worden betracht bij de toepassing van tramadol.

Tramadol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij opioïdafhankelijke patiënten, patiënten met hoofdletsel, verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijnsniveau met onduidelijke oorzaak en bij patiënten die gevoelig zijn voor convulsies of die in shock zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met ademhalingsdepressie of bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met een dempende werking op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.5) of als de aanbevolen dosering aanzienlijk wordt overschreden (zie rubriek 4.9), aangezien de mogelijkheid van ademhalingsdepressie niet kan worden uitgesloten in deze gevallen.

Risico's van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van tramadol en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kunnen leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moeten deze sedatieve geneesmiddelen alleen gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk is. Als er wordt besloten om tramadol samen met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

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

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

Hulpstoffen

Dit middel bevat 0,006 mg natrium (minder dan 1 mmol natrium (23 mg)) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol dient niet te worden gecombineerd met MAO-remmers (zie rubriek 4.3). Bij patiënten die in de 14 dagen voorafgaand aan het gebruik van het opioïd pethidine zijn behandeld met MAO-remmers, zijn levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, en respiratoire en cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-remmers kunnen tijdens behandeling met tramadol niet worden uitgesloten.

Gelijktijdige toediening van tramadol met andere centraal dempende middelen, inclusief alcohol, kan de effecten op het centrale zenuwstelsel versterken (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van carbamazepine (een enzyminductor) verlaagt de serumspiegels van tramadol aanzienlijk en vermindert daarmee het analgetisch effect en de werkingsduur. Uit de uitkomsten van farmacokinetische onderzoeken is vooralsnog gebleken dat het optreden van klinisch relevante interacties bij gelijktijdige of eerdere toediening van cimetidine (enzymremmer) onwaarschijnlijk is.

De combinatie met gemengde agonisten/antagonisten (zoals buprenorfine, nalbufine, pentazocine) en tramadol wordt niet aangeraden aangezien het analgetisch effect van een pure agonist onder deze

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules	DE/H/0282 RVG 27163	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-5

omstandigheden theoretisch gereduceerd kan worden.

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs) zoals fluoxetine en fluvoxamine, serotonine-norepinefrine-heropname remmers (SNRIs), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Voorzichtigheid dient te worden betracht gedurende gelijktijdige behandeling met tramadol en coumarinederivaten (zoals warfarine) in verband met meldingen van verhoogde INR en ecchymose bij enkele patiënten. Het mechanisme achter deze interactie is niet bekend.

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 serotonine toxiciteit veroorzaken. De volgende verschijnselen kunnen duiden op een serotonine syndroom:

- spontane clonus
- induceerbare of oculaire clonus met agitatie of diaforese
- tremor en hyperreflexie
- hypertonie en lichaamstemperatuur > 38 °C en induceerbare of oculaire clonus.

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.

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

In een beperkt aantal onderzoeken verhoogde pre- en postoperatieve toediening van de anti-emetische 5-HT₃-antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn. Hoewel dit niet is onderzocht, vertonen andere 5-HT₃-receptorantagonisten naar verwachting een vergelijkbare interactie met tramadol.

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, ademdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-dempend effect. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan geen adequate en goed gecontroleerde studies naar het effect van tramadol bij zwangere vrouwen. Dierstudies in ratten en konijnen hebben uitgewezen dat er effecten zijn op orgaanontwikkeling, botvorming en neonatale mortaliteit bij toxische doses in de moeder. Teratogene effecten werden niet waargenomen. Daarom dient tramadol alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

Indien pijnbehandeling met opiaten tijdens de zwangerschap wenselijk is, dient het gebruik van tramadol beperkt te worden tot enkelvoudige doses. Chronisch gebruik van tramadol dient te worden

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules	DE/H/0282 RVG 27163	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-6

vermeden in geval van zwangerschap omdat tramadol de placenta passeert waardoor de pasgeboren baby onthoudingsverschijnselen kan vertonen als gevolg van gewenning.

Tramadol toegediend kort voor of gedurende de geboorte heeft geen effect op de contractiliteit van de baarmoeder. Bij neonaten kan het veranderingen in de ademhalingsnelheid teweeg brengen die gewoonlijk niet klinisch van belang zijn.

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.

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

Zelfs bij inname volgens de instructies kan tramadol slaperigheid en duizeligheid veroorzaken, en kan het dan ook het reactievermogen verminderen van bestuurders en personen die machines bedienen. Dit is vooral van toepassing in combinatie met alcohol of andere CZS-dempende middelen. Als de patiënt last heeft van een van deze bijwerkingen, mag hij/zij geen voertuigen besturen en/of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentst voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid, beide optredend bij meer dan 10% van de patiënten.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

In deze rubriek worden de frequenties van de bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemie.

Psychische stoornissen:

Zelden: hallucinaties, verwardheid, slaapstoornis, angstgevoelens en nachtmerries. Na toediening van tramadol kunnen zich psychische bijwerkingen voordoen die per individu in intensiteit en aard verschillen (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de medicatie). Het betreft onder meer stemmingsveranderingen (doorgaans opgetogenheid, incidenteel dysforie), veranderingen in activiteit (doorgaans afname, incidenteel toename) en veranderingen in cognitief en sensorisch vermogen (bijv. beslissingsgedrag, waarnemingsstoornissen).

Er kan afhankelijkheid optreden.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Zelden: veranderingen in eetlust, paresthesie, tremor, ademhalingsdepressie, epileptiforme

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules	DE/H/0282 RVG 27163	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-7

convulsies, onwillekeurige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.

Als de aanbevolen doses aanzienlijk worden overschreden en tegelijkertijd andere centraal dempende geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.5), kan er ademhalingsdepressie optreden.

Epileptiforme convulsies traden voornamelijk op na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen of zelf cerebrale convulsies kunnen induceren (zie rubriek 4.5).

Niet bekend: spraakstoornissen

Oogaandoeningen:

Zelden: wazig zien

Niet bekend: mydriase

Hartaandoeningen:

Soms: invloeden op de cardiovasculaire regulering (palpitatie, tachycardie, orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden bij intraveneuze toediening en bij patiënten met lichamelijke stress.

Zelden: bradycardie, stijging van de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: dyspneu

Verergering van astma is eveneens gemeld, hoewel er geen oorzakelijk verband is vastgesteld.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, obstipatie, droge mond

Soms: braakneigingen, gastro-intestinale irritatie (drukgevoel in de maag, opgeblazen gevoel), diarree

Lever- en galaandoeningen:

In enkele geïsoleerde gevallen is een toename gemeld van de leverenzymwaarden in een temporeel verband met het therapeutische gebruik van tramadol.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: zweten

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden: motorische zwakte

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: mictiestoornissen (problemen bij urineren, dysurie en urineretentie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid

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

De volgende onthoudingsverschijnselen, vergelijkbaar met die bij onthouding van opiaten, kunnen zich voordoen: agitatie, angstgevoelens, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale verschijnselen. Andere verschijnselen die in zeer zeldzame gevallen zijn waargenomen bij

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules</i>	<i>DE/H/0282</i> <i>RVG 27163</i>	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-8

stopzetting van tramadol, zijn onder meer: paniekaanvallen, hevige angstgevoelens, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke CZS-verschijnselen (d.w.z. verwardheid, waanideeën, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

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

Verschijnselen

In principe kunnen bij intoxicatie met tramadol verschijnselen optreden die overeenkomen met die van andere centraal werkende analgetica (opioïden). Deze problemen zijn met name mirose, braken, cardiovasculaire collaps, sedatie en coma, epileptische aanvallen en ademhalingsdepressie tot ademstilstand aan toe.

Behandeling

Volg de algemene eerstehulpriichtlijnen teneinde de luchtwegen vrij te houden (aspiratie!) en geef respiratoire en circulaire ondersteuning op geleide van de symptomen; naloxon dient te worden gebruikt om een ademhalingsstilstand te verhelpen; convulsies kunnen worden behandeld met diazepam.

Tramadol wordt minimaal uit het serum verwijderd door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is behandeling van een acute intoxicatie met tramadol met hemodialyse of hemofiltratie alléén onvoldoende voor detoxificatie.

In geval van intoxicatie met orale formuleringen, wordt gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of maagspoeling uitsluitend aanbevolen binnen 2 uur na inname van tramadol. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan zinvol zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of met formuleringen met verlengde afgifte.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige opioïde analgetica
ATC-code: N02AX02

Tramadol is een centraal werkend analgeticum. Het is een niet selectieve pure agonist voor μ -, δ - en κ -opioïde 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 serotonineafgifte.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules	DE/H/0282 RVG 27163	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-9

(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 de absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70%. Het verschil tussen het geabsorbeerde en het beschikbare moedergeneesmiddel zou verband houden met een laag first-passmetabolisme, dat na orale toediening de 30% niet overschrijdt.

Verdeling

De gegevens duiden op een effectieve verdeling en een nauwe binding met de weefsels, gezien de waarden voor het verdelingsvolume die groter zijn dan het lichaamsvolume. De waarden voor eiwitbinding bedroegen 4%-20%.

Biotransformatie

Hepatisch CYP2D6 blijkt in hoofdzaak verantwoordelijk voor de vorming van O-desmethyltramadol, terwijl de vorming van N-desmethyltramadol wordt gekatalyseerd door CYP2D6 en CYP3A4. Er is sprake van conjugatie van de O-desmethylproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Ongeveer 5-10% van de blanke populatie is een slechte metaboliseerder en vertoont een verminderde activiteit van het CYP2D6-enzym. De tramadolconcentraties in serum zijn bij slechte metaboliseerders hoger dan bij sterke metaboliseerders, terwijl concentraties van O-desmethyltramadol lager zijn.

De remming van een of beide vormen van de iso-enzymen CYP3A4 (bijv. ketoconazol, erytromycine) en CYP2D6 (bijv. fluoxetine, paroxetine, kinidine, ritonavir) die een rol spelen bij de biotransformatie van tramadol, kan de plasmaconcentraties van tramadol of van zijn werkzame metaboliet beïnvloeden. Hetzelfde geldt voor enzyminductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne).

Eliminatie

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

De halfwaardetijd kan bij patiënten ouder dan 75 jaar met een factor 1,4 verlengd zijn. Bij patiënten met een verstoorde lever- en nierfunctie moet een kleine verlenging van de halfwaardetijden worden verwacht. Bij patiënten met een ernstige orgaanfunctiestoornis (bijv. levercirrose, creatinineklaring < 5 ml/min) is een 2- tot 3-voudige verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd waargenomen.

Lineariteit/niet-lineariteit

Binnen het therapeutische dosisbereik vertoont tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules	DE/H/0282 RVG 27163	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-10

De relatie tussen serumconcentraties en analgetische werking is dosisafhankelijk, maar met grote verschillen in het geïsoleerde geval. Een serumconcentratie van 100-300 ng/ml is in 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.

Bij 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

Inhoud van de capsule

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulsel van de capsule

Gelatine, titaandioxide (E171), natriumlaurylsulfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Tramadol HCl capsule CF 50 mg, capsules</i>	<i>DE/H/0282</i> <i>RVG 27163</i>	
50 mg tramadolhydrochloride per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-11

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/PVC blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootte: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 200, 250, 500 en 1000 capsules, hard.

Tramadol capsules zijn verpakt in kindveilige blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

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

RVG 27163

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2003.

Datum van laatste verlenging: 14 maart 2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.4 t/m 4.6 en 5.2: 5 juli 2018

Department of Regulatory Affairs	Date: 2018-07	Authorisation	Disk: MvdA/014053	Rev. 11.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------------------	---------------------