

Samenvatting van de productkenmerken (SmPC)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Prolepha Retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 Tramadol HCl Prolepha Retard 100 mg - tablet met gereguleerde afgifte bevat 100 mg tramadolhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Tramadol HCl Prolepha Retard 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn gebroken wit, ronde biconvex tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van 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 dient altijd de laagste analgetisch werkzame dosis te worden gekozen.

Tenzij anders voorgeschreven, dient Tramadol HCl Prolepha Retard als volgt te worden gedoseerd:

Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar:

De gebruikelijke begindosering bedraagt 50 - 100 mg tramadolhydrochloride, tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds.

Bij onvoldoende pijnstilling kan de dosis worden verhoogd tot: 150 mg of 200 mg tramadolhydrochloride tweemaal daags.

Voor doseringen die niet praktisch zijn met deze sterkte, zijn er andere sterktes van dit geneesmiddel beschikbaar.

Tramadol HCl Prolepha Retard met gereguleerde afgifte dient in zijn geheel, zonder te breken of kauwen, onafhankelijk van de maaltijden met voldoende vloeistof te worden ingenomen.

Een dagdosis van 400 mg werkzame stof dient niet te worden overschreden, behalve bij bijzondere klinische omstandigheden.

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

Indien, gezien de aard en ernst van de aandoeningen, een chronische pijnbehandeling met Tramadol HCl Prolepha Retard noodzakelijk is, dient zorgvuldig en regelmatig te worden nagegaan (indien noodzakelijk met onderbrekingen in de behandeling) of, en in hoeverre, een verdere behandeling noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten

Tramadol HCl Prolepha Retard is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie/ Dialyse en leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol HCl Prolepha Retard 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 ontwenningsverschijnselen 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 Prolepha Retard mag niet worden gebruikt bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen),
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen,
- bij 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 ontwenningsverschijnselen bij drugsverslaafden.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die tramadol in de aanbevolen dosering gebruikten. Het risico kan toenemen, indien de aanbevolen dagelijkse hoogste doseringslimiet (400 mg) tramadol wordt overschreden. Daarnaast kan tramadol bij patiënten die worden behandeld met medicijnen die de aanvalsdrempel voor 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 Prolepha Retard, 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 Prolepha Retard 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 Prolepha Retard 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 Prolepha Retard 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.

Tramadol is niet geschikt als substitutie bij opioïde-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïde-agonist is, kan het de ontweningsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

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

Risico bij gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van tramadol en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en dood.

Vanwege deze risico's, moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden beperkt tot patiënten waarbij alternatieve behandelingen niet mogelijk zijn. Als er wordt besloten om tramadol gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen te gebruiken, moet de laagst effectieve dosis en een zo kort mogelijke behandel periode worden gebruikt.

De patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd voor aanwijzingen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Met betrekking hierop wordt het ten zeerste aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te waarschuwen voor deze symptomen (zie rubriek 4.5)

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.

Slaap gerelateerde ademhalingsstoornissen

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

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.

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 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.

4.5. Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol HCl Prolepha Retard 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 centraal zenuwstelsel, de respiratoire en cardiovasculaire functies. Dezelfde interacties met Tramadol HCl Prolepha Retard en MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten tijdens behandeling met Tramadol HCl Prolepha Retard.

Gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Retard en andere geneesmiddelen met centraal depressieve werking waaronder alcohol, kan de effecten op het centrale zenuwstelsel versterken (zie rubriek 4.8).

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.

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen: het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhogen het risico op sedatie, respiratoire depressies, coma en dood vanwege het additive CZS depressieve effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Retard met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.

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 zoals tramadol 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), serotoninenorepinefrine-heropname remmers (SNRIs), tricyclische antidepressiva, anti-psychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mitrazapine, tetrahydrocannabinol).

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

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer gelijktijdige toediening van tramadol en coumarine derivaten (b.v. 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 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 postoperatieve toediening van de antiemetisch 5-HT₃ antagonist ondansetron, de behoefte aan tramadol verhoogde in patiënten met postoperatieve 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 HCl Prolepha Retard niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Tramadol beïnvloedt - wanneer het voor of tijdens de geboorte wordt toegediend – de contractiliteit van de uterus niet. Bij de neonaat kan het tot doorgaans klinisch onbelangrijke veranderingen van de ademhalingsfrequentie leiden. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot neonatale ontwenningsverschijnselen.

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

Tramadol HCl Prolepha Retard 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: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$
- Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$
- Zeer zelden: $< 1/10.000$
- Niet bekend: kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens

Hartaandoeningen:

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

Zelden: bradycardie, toename van de bloeddruk.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Zelden: veranderingen van eetlust, paresthesie, tremor, respiratoire depressie, convulsies van epileptische aard, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.

Niet bekend: spraakstoornissen, serotoninesyndroom

Aanmerkelijk overschrijden van de aanbevolen dosering en gelijktijdig gebruik van andere centraal remmende stoffen (zie rubriek 4.5), kan respiratoire depressie veroorzaken.

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

Psychische stoornissen:

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

Psychische bijwerkingen kunnen na gebruik van Tramadol HCl Prolepha Retard 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.

Oogaandoeningen:

Zelden: wazig zien, miose

Niet bekend: mydriasis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: dyspnoe

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

Niet bekend: hik

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, verstopping, droge mond

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: zweten

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

Skeletspierstelselaandoeningen:

Zelden: motorische slapte

Lever- en galaandoeningen:

In enkele geïsoleerde gevallen is een toename van leverenzymwaarden gemeld in een tijdsrelatie met het therapeutisch gebruik van tramadol.

Nier en urinewegaandoeningen:

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

Algemene aandoeningen:

Vaak: vermoeidheid

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

Symptomen welke optreden bij ontwenning, vergelijkbaar met de ontwenningssymptomen bij opiaten, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Andere symptomen welke zeer zelden zijn waargenomen bij beëindigen van tramadol gebruik zijn: paniek aanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesiën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centraal zenuwstelsel (bijv. verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol HCl Prolepha Retard 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 nationale meldsysteem zoals hieronder vermeld:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Hier gelden de algemene noodmaatregelen. Houdt de luchtwegen open en houdt de ademhaling en bloedsomloop in stand al naar gelang de symptomen.

Het tegengif voor ademdepressie 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 Prolepha Retard hemodialyse of hemofiltratie alleen geen geschikte manier van detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen.

Farmaceutische groep: andere opioïden: ATC-code N 02 AX 02

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum.

Het is een niet-selectieve, volledige agonist μ -, δ - en κ -opiatreceptoren met een grotere affiniteit voor μ -receptoren. Andere mechanismen die tot de analgetische werking bijdragen, zijn het remmen van de neuronale heropname van noradrenaline en versterking van de afgifte van serotonine.

Tramadol heeft een antitussief effect.

In tegenstelling tot morfine heeft tramadol in een analgetische dosis over een groot bereik geen onderdrukkende werking op de ademhaling. Bovendien wordt de gastro-intestinale motiliteit minder beïnvloed. De effecten op het cardiovasculaire systeem lijken gering te zijn. De sterkte van tramadol is vastgesteld op 1/10 (een tiende) tot 1/6 (een zesde) van morfine.

Pediatrische populatie

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

Voor enkelvoudige doses tot 2 mg/kg of meervoudige doses tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400 mg 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

Tramadol wordt bij oraal gebruik voor meer dan 90% geabsorbeerd. De gemiddelde absolute bio-beschikbaarheid is ca. 70%, onafhankelijk van gelijktijdige voedselinname.

Het verschil tussen geabsorbeerd tramadol en ongemetaboliseerd beschikbaar tramadol wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het lage first-pass effect. Het first-pass effect is na oraal gebruik maximaal 30%.

Tramadol heeft een hoge weefselaaffiniteit ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). De plasma eiwitbinding is ongeveer 20%.

Na toediening van Tramadol HCl Prolepha Retard 100 mg wordt de maximale plasmaconcentratie C_{max} 141 ± 40 ng/ml bereikt na 4,9 uur.

Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en placenta. Zeer kleine hoeveelheden van de stof en het O-desmethyl-derivaat worden teruggevonden in de moedermelk (resp. 0,1 % en 0,02% van de toegediende dosis).

Onafhankelijk van de manier van toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2,\beta}$ ongeveer 6 uur. Bij patiënten boven de 75 jaar kan deze tijd met ongeveer een factor 1,4 zijn verlengd.

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

De remming van een of beide soorten iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6 die een rol spelen bij de biotransformatie van tramadol kan van invloed zijn op de plasmaconcentratie van tramadol of de actieve metaboliet ervan.

Tramadol en de metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve urine-uitscheiding is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis.

Bij een lever- of nierfunctiestoornis kan de halfwaardetijd enigszins worden verlengd. Bij patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden vastgesteld van $13,3 \pm 4,9$ uur

(tramadol) resp. $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol), en in een extreem geval 22,3 uur resp. 36 uur. Bij patiënten met een nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 5 ml/min) bedroegen de waarden $11 \pm 3,2$ uur resp. $16,9 \pm 3$ uur en in een extreem geval 19,5 uur resp. 43,2 uur.

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

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

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

Tramadol doseringen vanaf 50 mg/kg/dag veroorzaakten bij ratten toxische effecten bij de moeder en leidden tot een hogere sterfte onder de pasgeboren ratten. In de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op in de vorm van stoornissen bij de ossificatie en verlate opening van de vagina en ogen.

De vruchtbaarheid van de mannelijke ratten werd niet beïnvloed.

Het percentage drachtige vrouwtjes verminderde echter na hoge doseringen (vanaf 50 mg/kg/dag).

Bij konijnen traden vanaf 125 mg/kg toxische effecten bij de moeder en skeletafwijkingen en skeletafwijkingen in de nakomelingen op.

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

Er is onderzoek verricht op ratten en muizen naar het oncogene potentieel van tramadol. Uit het onderzoek bij ratten bleek geen stof gerelateerde toename van de tumorincidentie. Uit het onderzoek op muizen werd een verhoogde kans op levercel-adenomen bij mannetjes (een dosis afhankelijk, niet-significante stijging vanaf 15 mg/ml) en een toenemend aantal

longtumoren bij vrouwtjes in alle dosisgroepen (significant, maar onafhankelijk van de dosis) geconstateerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

calciumwaterstoffosfaat dihydraat (E341),
hydroxypropylcellulose (E463),
colloïdaal siliciumdioxide (E551),
magnesiumstearaat (E470b).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar
PP/PE tabletkoker: 6 maanden na opening.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Al/ doorzichtig PVC blisters in kartonnen doosjes in pakjes van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 en 500 tabletten.

AL/ondoorzichtig PVC kindveilige blisters in kartonnen doosjes in pakjes van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 en 500 tabletten.

PP tablettencontainer met PE dop per 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 of 500 tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes zijn in de handel.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale eisen

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

Prolepha Research B.V.
Molenzicht 7
4881 BW Zundert

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

Tramadol HCl Prolepha Retard 100 mg is ingeschreven in het register onder RVG 35254

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

Datum van eerste autorisatie: 25 juni 2007

Datum verlenging van de handelsvergunning: 25 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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