

Samenvatting van de productkenmerken

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramal 100, oplossing voor injectie 100 mg/2 ml

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tramal 100 oplossing voor injectie bevat 100 mg tramadolhydrochloride per 2 ml (50 mg/ml).
Hulpstof: 1 ml oplossing voor injectie bevat 0,7 mg natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
Heldere, kleurloze oplossing

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt.

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

Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar:

50 tot 100 mg tramadolhydrochloride, iedere 4 tot 6 uur.

Deze dosering kan via intramusculaire of langzame intraveneuze injectie (50 mg per 1-2 minuten), of als infuus worden toegediend.

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

In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Een dagdosis van 400 mg werkzame stof dient niet te worden overschreden, behalve bij bijzondere klinische omstandigheden.

Kinderen ouder dan 1 jaar:

Enkele dosis: 1-2 mg/kg lichaamsgewicht.

In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Een dagdosis van 8 mg/kg lichaamsgewicht of 400 mg werkzame stof (welke lager is) dient niet te worden overschreden.

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

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 aan de hand van de behoefte van de patiënt te worden verlengd.

Nierfunctiestoornissen / Nierdialyse:

De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt.

Aangezien tramadol slechts zeer langzaam wordt verwijderd door hemodialyse of hemofiltratie, is een post-dialyse dosering niet noodzakelijk om de analgesie te behouden.

Leverfunctiestoornis:

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis kan de eliminatie van tramadol vertraagd zijn. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt.

Wijze van toediening

De oplossing voor injectie dient langzaam te worden geïnjecteerd of verdund in infusievloeistof als infuus te worden toegediend.

Voor instructies voor het verdunnen van het product voor toediening, zie rubriek 6.6.

Duur van toediening

Tramadol mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt. Indien, gezien de aard en ernst van de aandoening, een chronische pijnbehandeling met Tramal noodzakelijk is, dient zorgvuldig en regelmatig te worden nagegaan (indien noodzakelijk door het inlassen van onderbrekingen in de behandeling) of en in hoeverre verdere behandeling noodzakelijk is.

Indien een dosis is vergeten, dan dient geen dubbele dosis te worden genomen om de vergeten dosis in te halen. De patiënt dient gewoon door te gaan met gebruik zoals voorheen.

Indien de behandeling wordt gestopt na langdurig gebruik, dan wordt aanbevolen de tramadol dosering geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Tramal mag niet worden gebruikt bij:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramal 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.

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die de aanbevolen dosering tramadol gebruikten. Het risico kan toenemen, indien de aanbevolen dagelijkse hoogste doseringslimiet (400 mg) tramadol wordt overschreden. Daarnaast kan tramadol bij patiënten die worden behandeld met medicijnen die de aanvalsdrempel voor insulten kunnen verlagen, het risico op insulten doen toenemen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of die gevoelig zijn voor insulten dienen alleen met tramadol te worden behandeld, indien de omstandigheden dat noodzakelijk maken.

De kans op het ontwikkelen van afhankelijkheid van tramadol is meestal laag, maar door zijn opioïd agonistische eigenschappen kan tramadol bij langdurig gebruik tolerantie, psychische en fysieke afhankelijkheid veroorzaken. Dit kan bij plotseling stoppen van de medicatie ontweningsverschijnselen

zoals angst, zweten, misselijkheid, diarree, trillen en slapeloosheid initiëren. Daarnaast zijn atypische onthoudingsverschijnselen geobserveerd (zie rubriek 4.8). Daarom wordt aanbevolen de tramadol dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling gestopt wordt na langdurig gebruik. Bij patiënten die neigen tot medicijnmisbruik of -afhankelijkheid dient een behandeling met tramadol slechts een korte tijd en onder strenge controle van een arts te worden uitgevoerd.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers, tricyclische antidepressiva, anti-psychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen.

In geïsoleerde gevallen zijn er meldingen gedaan van een serotonine syndroom in een tijdsrelatie met het therapeutisch gebruik van tramadol in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) of met MAO-remmers. Tekenen van een serotonine syndroom kunnen bijvoorbeeld zijn: verwardheid, agitatie, koorts, zweten, ataxie, hyperreflexie, myoclonus en diarree. 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 moet worden betracht wanneer gelijktijdige toediening van tramadol en coumarine derivaten (bv. warfarine) plaatsvindt, aangezien er meldingen zijn van een toegenomen INR met zware bloeding en echymoses bij sommige patiënten.

Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erythromycine, kunnen mogelijk het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-demethyl-metabooliet remmen. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht (zie rubriek 4.8).

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Bij borstvoeding wordt ongeveer 0,1% van de tramaldosering van de moeder in de moedermelk afgescheiden. Toediening van tramadol wordt niet aangeraden tijdens het geven van borstvoeding. Bij eenmalige toediening van tramadol is het over het algemeen niet noodzakelijk de borstvoeding te onderbreken.

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

Tramadol kan, zelfs wanneer het volgens de voorschriften wordt gebruikt, effecten veroorzaken zoals slaperigheid en duizeligheid. Hierdoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen. Dit geldt met name in combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.

4.8 Bijwerkingen

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

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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

Immuunsysteemaandoeningen:

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: veranderingen van eetlust

Psychische stoornissen:

Zelden: hallucinaties, verwardheid, slaapstoornissen, angst en nachtmerries. Psychiatrische bijwerkingen kunnen na gebruik van tramadol optreden, deze variëren wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naar gelang persoonlijkheid en duur van de medicatie). Daaronder vallen stemmingsveranderingen (meestal vrolijke stemming, soms dysforie), veranderingen in de activiteit (meestal vermindering, soms stijging) en veranderingen van de cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. vermogen om beslissingen te nemen, waarnemingsstoornissen). Afhankelijkheid kan optreden. Symptomen welke optreden bij ontwenning, vergelijkbaar met de ontwenningverschijnselen bij opiaten, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen welke zeer zelden zijn waargenomen bij beëindiging van tramadolgebruik zijn: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesiën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid, hersenschimmen, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid.

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid.

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

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

Niet bekend: spraakstoornissen.

Oogaandoeningen:

Zelden: wazig zien.

Niet bekend: mydriasis.

Hartaandoeningen:

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

Zelden: bradycardie

Bloedvataandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: respiratoire depressie, dyspnoe. Bij het aanmerkelijk overschrijden van de aanbevolen dosering en bij het gelijktijdig gebruik van andere centraal remmende stoffen (zie rubriek 4.5), kan respiratoire depressie optreden. Verslechtering van astma is zelden gemeld, al is geen causaal verband vastgesteld.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: verstopping, droge mond, braken.

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

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: toename van leverenzymwaarden.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: zweten.

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

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zelden: motorische slapte.

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid.

Onderzoeken:

Zelden: toename van de bloeddruk

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.

Behandeling

Hier gelden de algemene noodmaatregelen. Houdt de luchtwegen open en houdt de ademhaling en bloedsomloop in stand, al naar gelang de symptomen. Het tegengif voor ademhalingsdepressie is

naloxon. Bij dierproeven bleek naloxon echter niet te werken tegen convulsies. In dat geval dient diazepam intraveneus te worden toegediend.

In het geval van vergiftiging met orale toedieningsvormen, wordt gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of maagspoeling alleen aangeraden binnen 2 uur na tramadol inname. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in het geval van vergiftiging met extreem grote hoeveelheden of toedieningsvormen met verlengde afgifte.

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere opioïden; ATC code N02 AX02

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum. Het is een niet-selectieve, volledige agonist van μ -, δ - en κ -opiatreceptoren met een grotere affiniteit voor de μ -receptor. Andere mechanismen die tot de analgetische werking bijdragen, zijn remming van de neuronale her-opname 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Binnen het therapeutische doseringsgebied heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

Intramusculaire toediening

Tramadol wordt na intramusculaire toediening in mensen snel en volledige geabsorbeerd: de gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na 45 minuten en de biologische beschikbaarheid is bijna 100%.

Orale toediening (capsules)

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

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

Orale toediening (druppels voor oraal gebruik)

De farmacokinetische eigenschappen van *Tramal druppels voor oraal gebruik* verschillen niet significant met de farmacokinetische eigenschappen van *Tramal capsules* met betrekking tot de mate van biologische beschikbaarheid zoals gemeten met AUC.

De C_{max} voor *Tramal druppels voor oraal gebruik* wordt bereikt na 1 uur.

Rectale toediening (Tramal-Z zetpillen)

De absolute biologische beschikbaarheid van *Tramal-Z zetpillen* bedraagt $78 \pm 10\%$.

Verdeling (alle formuleringen)

Tramadol heeft een verdelingsvolume van gemiddeld ongeveer 200 (SD 40) liter. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 20 %.

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

Metabolisme (alle formuleringen)

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

De remming van een of beide typen van isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol, zou de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet kunnen beïnvloeden. Tot nu toe zijn er geen klinisch relevante interacties gemeld.

Excretie (alle formuleringen)

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

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

Bijzondere patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de excretie van tramadol vertraagd.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de excretie van tramadol vertraagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 tot 26 weken aan ratten en honden, alsmede orale toediening gedurende 12 maanden aan honden, geven op grond van hematologische, klinisch-chemische en histologische onderzoeken geen aanwijzingen voor door de stof veroorzaakte veranderingen. Slechts na hoge doseringen, die ver boven de therapeutische dosis lagen, traden centrale zenuwstelsel verschijnselen op: rusteloosheid, salivatie, convulsie en verminderde gewichtstoename.

Ratten en honden verdroegen orale doses van 20 mg/kg resp. 10 mg/kg lichaamsgewicht, honden bovendien 20 mg/kg lichaamsgewicht rectaal toegediend, zonder enige reactie.

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

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

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

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat,
water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tramal oplossing voor injectie is **niet** verenigbaar met injectievloeistoffen die de volgende stoffen bevatten: diclofenac, indometacine, fenylbutazone, diazepam, flunitrazepam, midazolam en glyceryl trinitraat.

Zie rubriek 6.6 voor injectievloeistoffen en parenterale oplossingen die wel verenigbaar zijn met *Tramal oplossing voor injectie*.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, glazen (hydrolytische klasse I) ampul van 2 ml, verpakt per 10 stuks.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verenigbaarheid van *Tramal oplossing voor injectie*

Tramal oplossing voor injectie is verenigbaar met de volgende injectievloeistoffen: clomipramine (Anafranil), haloperidol (Haldol), imipramine (Tofranil), levomepromazine (Nozinan), maprotiline (Ludiomil), metoclopramide (Primperan), scopolaminebutyl (Buscopan), sulphiride (Dogmatil).

Tramal oplossing voor injectie is verenigbaar met de volgende parenteraal in grote volumina toe te dienen oplossingen in glazen flessen: 0.9 % natriumchloride, 4.2 % natriumwaterstofcarbonaat, Ringer's oplossing, Ringer lactaat, 5 % glucose, 6 % hydroxyethylzetmeel, 10 % dextran, 3.5 % gelatine.

Tramal oplossing voor injectie is verenigbaar met de volgende parenteraal in grote volumina toe te dienen oplossingen in plastic verpakkingen: 0.9 % natriumchloride, 0.18 % natriumchloride en 4 % glucose, Hartmann's oplossing, 5 % glucose en polygeline (Haemacel).

Verwijdering

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K
3621 ZA Breukelen

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tramal 100, oplossing voor injectie 100 mg/2 ml: RVG 15510

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

21 december 1992

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.4; 8 maart 2012.