

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Retard Mylan 100 mg, tabletten met verlengde afgifte
Tramadol HCl Retard Mylan 150 mg, tabletten met verlengde afgifte
Tramadol HCl Retard Mylan 200 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg tramadolhydrochloride.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 150 mg tramadolhydrochloride.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke tablet bevat 0,19 mg lactose
Elke tablet bevat 0,29 mg lactose
Elke tablet bevat 0,38 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Tramadol HCl Retard Mylan 100 mg: Witte tot bijna-witte, ronde, dubbelbolle filmomhulde tablet met afgeschuinde kanten met inscriptie “M” op de ene kant en “TM1” op de andere kant.

Tramadol HCl Retard Mylan 150 mg: Licht oranje, ovale, dubbelbolle filmomhulde tablet met inscriptie “M” op de ene kant en “TM2” op de andere kant.

Tramadol HCl Retard Mylan 200 mg: Bruin-oranje aangepaste capsulevormige, dubbelbolle filmomhulde tablet met inscriptie “M” op de ene kant en “TM3” op de andere kant.

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 individuele patiënt. In principe moet de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen.

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

Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar

De gebruikelijke begindosering bedraagt tweemaal daags 50-100 mg tramadol, ‘s ochtends en ‘s avonds. Bij onvoldoende pijnstilling kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot tweemaal daags 150 mg of 200 mg tramadol (zie rubriek 5.1)

Afhankelijk van de behoefte van de patiënt, mogen opeenvolgende doses binnen 12 uur worden toegediend, maar mogen niet toegediend worden binnen 8 uur na de vorige dosis. In geen geval mogen meer dan 2 doses in 24 uren-periode genomen worden.

Voor doses die niet uitvoerbaar zijn met deze sterktes zijn andere sterktes van dit middel beschikbaar.

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

Tramadol HCl Retard Mylan mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt. Indien, gezien de aard en ernst van de aandoening, een chronische pijnbehandeling met Tramadol HCl Retard Mylan 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.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

In de regel is een aanpassing van de dosering bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij 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.

Patiënten met nierinsufficiëntie/ dialyse en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie is de uitscheiding van tramadol vertraagd. In deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt. Bij patiënten met ernstige nier en/of leverinsufficiëntie wordt het gebruik van Tramadol HCl Retard Mylan niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in zijn geheel, zonder te breken of kauwen, onafhankelijk van de maaltijden met voldoende vloeistof te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Tramadol HCl Retard Mylan mag niet worden gebruikt bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of andere psychotrope geneesmiddelen.
- patiënten die MAO-remmers (monoamine oxidase 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 ontwenningverschijnselen bij drugsverslaafden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadolhydrochloride 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 en bij patiënten met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden dient Tramadol HCl Retard 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.

Risico tijdens gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Mylan Retard met sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze sedativa worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties zijn. Wanneer wordt besloten om Tramadol HCl Retard Mylan gelijktijdig voor te schrijven met sedativa moet de laagst mogelijk effectieve dosis van Tramadol HCl Retard Mylan gebruikt worden, en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van 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 dosisescalaties.

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.

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%

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden 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.

Bijnierinsufficiëntie

Opioïde analgetica kunnen soms omkeerbare bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïdvervangingstherapie vereisen. Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn: ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

Postoperatief gebruik bij kinderen

Er wordt in de gepubliceerde literatuur gemeld dat tramadol, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen leidde. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol aan kinderen wordt toegediend voor postoperatieve pijnbestrijding en er dient nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, waaronder kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren.

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die 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.

Er kunnen tolerantie, psychische en fysieke afhankelijkheid optreden, vooral na langdurig gebruik. Bij patiënten die neigen tot medicijnmisbruik of -afhankelijkheid dient een behandeling met tramadol hydrochloride slechts een korte tijd en onder strenge controle van een arts te worden uitgevoerd. In zeldzame gevallen kan tramadol bij therapeutische doses onttrekkingsverschijnselen veroorzaken.

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

Tramadol is niet geschikt als substituut in opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïdagonist is, kan het de ontweningsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van een additionele dempende werking op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

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

De combinatie van tramadol en producten met zowel agonistische als antagonistische werking (zoals buprenorfine, nalbufine en pentazocine) wordt ontraden, aangezien het theoretisch mogelijk is dat de analgetische werking van een pure agonist onder deze omstandigheden wordt verminderd.

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers (SSRI's), serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) tricyclische antidepressiva, anti-psychoïca en andere middelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotoninerge middelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer gelijktijdige toediening van tramadol en coumarine derivaten (bv. warfarine) plaatsvindt, aangezien er meldingen zijn van een toegenomen INR met zware bloeding en ecchymoses bij sommige patiënten.

Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erythromycine, kunnen mogelijk het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-demethyl-metabool 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.

Vermijd gelijktijdig gebruik van tramadol met gemengde opioïd agonist/antagonisten of partiële opioïd agonist analgetica, aangezien dit het analgetisch effect van tramadol kan verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn te weinig gegevens bekend over de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Uit dierstudies blijkt reproductie toxiciteit. 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 (zie rubriek 5.3).

Daarom dient Tramadol HCl Retard Mylan niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Tramadolhydrochloride - 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.

Borstvoeding

Ongeveer 0,1% van de maternale dosis tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. In de onmiddellijke post-partumperiode komt de gemiddelde hoeveelheid tramadol die borstgevoede zuigelingen binnenkrijgen, bij een maternale orale dagelijks dosering tot 400 mg, overeen met 3% van de maternale dosis op basis van lichaamsgewicht. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is meestal niet nodig na een enkelvoudige dosis tramadol.

Vruchtbaarheid

Post-marketing bewakingsgegevens suggereren geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid. Dierstudies hebben geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid aangetoond.

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

Tramadol kan, zelfs wanneer het volgens de voorschriften wordt gebruikt, effecten veroorzaken zoals slaperigheid en duizeligheid. Hierdoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen.

Dit effect kan versterkt worden door alcohol, aan het begin van de behandeling, wanneer er gewijzigd wordt van geneesmiddel en bij gelijktijdig gebruik van andere CZS-onderdrukkende middelen of anti-histaminica. Patiënten die hier last van hebben, moeten gewaarschuwd worden dat zij niet gaan rijden of machines bedienen. Dit geldt in het bijzondere in combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.

4.8 Bijwerkingen

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

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

Systeem Orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zelden	allergische reacties, overgevoeligheid (bijv. dyspneu, bronchospasme, piepende adem, angioneurotisch oedeem)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	Zelden	veranderingen van eetlust.
	Niet bekend	Hypoglykemie, hyponatriëmie
<i>Psychische stoornissen</i>	Zelden	<p>Hallucinaties, toestand van verwardheid, slaapstoornissen, delirium, angst en nachtmerries.</p> <p>Psychische bijwerkingen kunnen na gebruik van Tramadol HCl Retard Mylan 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 euforische 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). Een geneesmiddelenafhankelijkheid kan optreden.</p> <p>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, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).</p>
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	Zeer vaak	duizeligheid
	Vaak	hoofdpijn, slaperigheid.
	Zelden	paresthesie, tremor, convulsies*, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope, spraakstoornissen.
	Zeer zelden	Vertigo
	Niet bekend	Serotoninesyndroom

<i>Oogaandoeningen</i>	Zelden	miose, wazig zien, mydriasis.
<i>Hartaandoeningen</i>	Soms	Cardiovasculaire regulatie (palpitatie, tachycardie). Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneus gebruik en bij patiënten die onder lichamelijke stress staan.
	Zelden	Bradycardie, bloeddrukstijging
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Zeer zelden	Flushes
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen:</i>	Zelden	Ademhalingsdepressie*, dyspnoe
	Niet bekend	Een verslechtering van astma is gemeld, al is geen causaal verband vastgesteld, hik.
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	verstopping, droge mond, braken.
	Soms	braakneiging, gastro-intestinaal ongemak (bijv. druk op de maag, gevoel van volheid), diarree.
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Zeer zelden	Toename van leverenzymwaarden
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	Vaak	Hyperhidrose
	Soms	Huidreacties (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria).
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:</i>	Zelden	Spierslakte
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	Zelden	mictiestoornissen (dysurie en urineretentie).
<i>Algemene aandoeningen</i>	Vaak	Vermoeidheid
<p>* Als de aanbevolen dosering aanzienlijk overschreden is en andere centraal depressieve stoffen gelijktijdig zijn toegediend (zie rubriek 4.5), kan ademhalingsdepressie voorkomen. Convulsies traden voornamelijk op na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulpen verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.5).</p>		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

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

Het tegengif voor ademhalingsdepressie is naloxon. Bij dierproeven bleek naloxon echter niet te werken tegen convulsies. In dat geval dient diazepam intraveneus te worden toegediend.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere opioïden; ATC-code N02AX02

Werkingsmechanisme

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 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 patiënten

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2000 pediatrie patiënten met een leeftijd gaande van pasgeboren tot en met 17 jaar oud. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies zijn onder andere pijn na operatie (vooral abdominaal), na chirurgische tandextracties, na botbreuken, brandwonden en 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 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 pediatrie patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Tramadolhydrochloride wordt bij oraal gebruik voor meer dan 90% geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biobeschikbaarheid 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%.

Na toediening van tramadolhydrochloride 100 mg retard tabletten wordt de maximale plasmaconcentratie C_{\max} 141 ± 40 ng/ml bereikt na 4,9 uur. Na toediening van tramadolhydrochloride 200 mg retard tabletten wordt een C_{\max} 260 ± 62 ng/ml bereikt na 4,8 uur.

Distributie

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

Tramadolhydrochloride passeert de bloed-hersenbarrière en de 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).

Biotransformatie

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.

Tramadolhydrochloride wordt bij mensen voornamelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering, alsmede door de 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 (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.

Eliminatie

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.

Lineariteit/non-lineariteit

Binnen het therapeutische doseringsgebied 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.

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

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 en vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed. 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 tramadol.

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

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Watervrij colloïdaal silica
Magnesiumstearaat

Filmomhulling 100 mg:

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Talk (E553 b)
Macrogol
Propyleenglycol (E1520)
Titaandioxide (E171)

Filmomhulling 150 mg:

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Talk (E553 b)
Macrogol
Propyleenglycol (E1520)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide bruin (E172)
Chinolinegeel (E104)

Filmomhulling 200 mg:

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Talk (E553 b)
Macrogol
Propyleenglycol (E1520)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
Chinolinegeel (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Alu/OPA/PVC/Alu doordrukstrips: 2 jaar.
HDPE tablettencontainer en Alu/PVC/PEPVDC doordrukstrips: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE tablettencontainer met een door kinderen moeilijk te openen polypropyleen dop met 100 tabletten met verlengde afgifte.

HDPE tablettencontainer met polypropyleenschroefdop met 500 en 1000 tabletten met verlengde afgifte (Voorraadverpakking).

Alu/OPA/PVC/Alu en Alu/PVC/PE/PVDC doordrukstrips in kartonnen doosje met 10, 20, 20x1, 28, 30, 50, 56, 60, 60x1, 90 en 100 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 109064 - Tramadol HCl Retard Mylan 100 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 109065 - Tramadol HCl Retard Mylan 150 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 109066 - Tramadol HCl Retard Mylan 200 mg, tabletten met verlengde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2012
Datum van laatste verlenging: 4 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 11 oktober 2023.