

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Retard Mylan 50 mg, harde capsules met verlengde afgifte  
Tramadol HCl Retard Mylan 100 mg, harde capsules met verlengde afgifte  
Tramadol HCl Retard Mylan 150 mg, harde capsules met verlengde afgifte  
Tramadol HCl Retard Mylan 200 mg, harde capsules met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat 50 mg tramadolhydrochloride overeenkomend met 43.92 mg tramadol.  
Eén capsule bevat 100 mg tramadolhydrochloride overeenkomend met 87.84 mg tramadol.  
Eén capsule bevat 150 mg tramadolhydrochloride overeenkomend met 131.76 mg tramadol.  
Eén capsule bevat 200 mg tramadolhydrochloride overeenkomend met 175.68 mg tramadol.

Hulpstof met bekend effect:

Dit product bevat de hulpstof sucrose (9,375 / 18,75 / 28,125 / 37,5 mg/capsule)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte.

De 50 mg capsules zijn donkergroen met een lengte van ongeveer 14 – 14,5 mm, met de opdruk T50SR.

De 100 mg capsules zijn wit met een lengte van ongeveer 16 mm, met de opdruk T100SR.

De 150 mg capsules zijn donkergroen met een lengte van ongeveer 18 mm, met de opdruk T150SR

De 200 mg capsules zijn geel met een lengte van ongeveer 19 – 19,5 mm, met de opdruk T200SR.

## 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. In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen.

#### *Dosering voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:*

De begin dosering is meestal 50-100 mg twee maal per dag 's morgens en 's avonds. De dosering kan geleidelijk verhoogd worden naar 150-200 mg, twee maal per dag afhankelijk van de ernst van de pijn.

Indien langdurige behandeling noodzakelijk is gezien de aard en de ernst van de ziekte, is zorgvuldige en regelmatige controle (eventueel met tijdelijke onderbreking van de therapie) noodzakelijk om te bepalen of de therapie nog voortgezet moet worden.

Met uitzondering van speciale klinische omstandigheden dient de totale dagdosering niet hoger te zijn dan 400 mg.

*Pediatrische patiënten:*

Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, dienen niet te worden toegepast in kinderen jonger dan 12 jaar, omdat de veiligheid en effectiviteit bij deze groep patiënten niet is vastgesteld.

*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. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is met 17% toegenomen. Daarom kan het doseringsinterval, indien noodzakelijk, aan de hand van de behoefte van de patiënt worden verlengd.

*Patiënten met nier- of 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. Bij patiënten met ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie wordt het gebruik van Tramadol HCl Retard Mylan capsules met verlengde afgifte ontraden.

Wijze van toediening

De capsules dienen twee maal per dag ingenomen te worden. De capsules moeten in zijn geheel met water doorgeslikt worden en kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Voor patiënten met slikproblemen kunnen de Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, kunnen voorzichtig geopend worden, waarna de pellets op een lepel worden overgebracht. De lepel met de pellets dient in de mond te worden genomen. Vervolgens moet er water gedronken worden zodat alle pellets doorgeslikt worden. De pellets mogen niet gekauwd of kapot gemaakt worden.

#### 4.3 Contra-indicaties

**Tramadol mag niet gebruikt worden bij patiënten met:**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Acute intoxicatie door hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden, psychotrope middelen of alcohol.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (specifieke middelen tegen depressie), of binnen twee weken na het gebruik van MAO-remmers.
- Ongecontroleerde epilepsie.

Tramadol dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van opioïde ontwenningsverschijnselen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Risico bij gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of gerelateerd middelen*

Gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Retard Mylan met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen kunnen leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood. Door deze risico's moet gelijktijdig gebruik met deze sederende middelen alleen overwogen worden bij patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, gelijktijdig voor te schrijven met sederende middelen, moet de laagst effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwkeuring gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren dat zij letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### Afhankelijkheid, tolerantie en potentieel voor misbruik

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen van verkeerd gebruik, misbruik of verslaving. Dit risico is verhoogd in patiënten met een verleden van middelenmisbruik (inclusief alcoholmisbruik) of psychische aandoening (bijvoorbeeld depressie).

Overmatig gebruik of misbruik kan resulteren in een overdosis en/of overlijden.

Er kan tolerantie, fysieke en psychische afhankelijkheid optreden, vooral na langdurig gebruik.

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

Patiënten met een neiging tot afhankelijkheid of drugsmisbruik, dienen behandeld te worden in korte perioden en onder streng medisch toezicht. In zeldzame gevallen kan tramadol bij gebruik van therapeutische doseringen leiden tot ontweningsverschijnselen.

Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, zijn niet geschikt als substitutie voor patiënten met een opioïd-afhankelijkheid. Alhoewel dit product een opioïde agonist is, kan het de ontweningsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

#### *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

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Tramadol HCl Retard Mylan 50mg-100mg-150mg200mg,

harde capsules met verlengde afgifte

November 2023

RVG 22325-26-27-28

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:

<b>Populatie</b>	<b>Prevalentiepercentage</b>
Afrikaans/ Ethiopisch	29%
Afrikaan- 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%

Convulsies kunnen voorkomen bij therapeutische doseringen en het risico hierop wordt vergroot wanneer de maximale dagelijkse dosis wordt overschreden. Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie en die gevoelig zijn voor aanvallen mogen alleen met tramadol behandeld worden als daar dwingende redenen voor zijn. Het risico op convulsies kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van tramadol met middelen die de drempelwaarde voor aanvallen verlagen (zie ook 4.5).

Voorzichtigheid is geboden indien Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, worden gebruikt door patiënten die overgevoelig zijn voor opioïden en door patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, hoofdletsel, verminderd bewustzijn, verhoogde intracraniale druk, patiënten in shock of patiënten met een verhoogde kans op convulsies.

Bij de aanbevolen therapeutische doseringen zullen Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, zelden een klinisch relevante ademhalingsdepressie veroorzaken. Voorzichtigheid is desondanks geboden bij patiënten met bestaande ademhalingsdepressie of overmatig bronchussecret en in patiënten die gelijktijdig middelen gebruiken die een remmende werking hebben op het centraal zenuwstelsel.

### *Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen*

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

### *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.

### Pediatrische populatie

#### *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.

Hyperalgesie

Hyperalgesie kan worden gediagnosticeerd wanneer een patiënt die langer wordt behandeld met opioïden zich presenteert met toegenomen pijn.

Dit kan kwalitatief en anatomisch verschillen van pijn gerelateerd aan de ziekteprogressie of doorbraakpijn die het gevolg is van opioïdtolerantie. Pijn geassocieerd met hyperalgesie is meestal meer diffuus dan de eerder bestaande pijn en minder gedefinieerd in kwaliteit.

Symptomen van hyperalgesie kunnen verdwijnen door de dosis te verlagen.

Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Patiënten die binnen 14 dagen voor de toediening van de opioïd pethidine behandeld werden met MAO-remmers, hebben levensbedreigende interacties ondervonden. Deze interacties beïnvloedden zowel het centrale zenuwstelsel als de ademhalings- en bloedsomloopcentra. De mogelijkheid van vergelijkbare interacties tussen MAO-remmers en tramadol kan niet worden uitgesloten.

Bij gelijktijdig gebruik van tramadol met centraal werkende stoffen (inclusief alcohol) kan de remmende werking op het centraal zenuwstelsel worden versterkt.

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen verhogen het risico op sedatie, ademdepressie, coma en dood, door het toegevoegde CZS dempende effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Tramadol kan convulsies opwekken en de mogelijkheid van het optreden van convulsies veroorzaakt door het gebruik van selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine heropname remmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, anti-psychoptica en andere geneesmiddelen die de drempelwaarde voor aanvallen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol), versterken (zie ook 4.4).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine heropname remmers (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).

Gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, en carbamazepine resulteert in verlaagde serumspiegels van tramadol waardoor de pijnstillende werking en de werkingsduur gereduceerd kunnen worden.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van tramadol en cumarine-derivaten (bijvoorbeeld warfarine). Er zijn namelijk meldingen gemaakt van een verhoogd INR en ecchymose bij sommige patiënten.

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.

Het analgetische effect van tramadol wordt deels gemedieerd door remming van de heropname van norepinefrine en versterking van de afgifte van serotonine (5-HT). In studies verhoogde pre- of post-operatieve toediening van de anti-emetische 5-HT<sub>3</sub>-antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol in patiënten met post-operatieve pijn.

Er is geen interactie met voedsel.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap omdat over het gebruik in de zwangerschap bij de mens onvoldoende gegevens bestaan om de veiligheid te garanderen. Gebruik van tramadol voor of tijdens de geboorte heeft geen effect op de contractiliteit van de baarmoeder. In pasgeborenen kan een verandering in de ademhalingsnelheid optreden, welke meestal niet klinisch relevant is.

##### *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*

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een effect van tramadol op vruchtbaarheid, reproductie en de ontwikkeling van de nakomelingen.

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

Tramadol HCl Retard Mylan kan slaperigheid veroorzaken, hetgeen versterkt kan worden door alcohol, antihistaminica en andere middelen met een remmende werking op het centraal zenuwstelsel. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden geen voertuigen te besturen of machines te gebruiken als genoemde effecten optreden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid. Beide komen voor bij meer dan 10% van de patiënten.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Tramadol HCl Retard Mylan 50mg-100mg-150mg200mg,  
harde capsules met verlengde afgifte  
November 2023

RVG 22325-26-27-28

### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ): allergische reacties (zoals dyspnoe, bronchospasmen, hijgen, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ): veranderingen van de eetlust

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

### *Psychische stoornissen*

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ): Diverse psychische bijwerkingen kunnen optreden, die wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naar gelang persoonlijkheid en duur van de medicatie) kunnen variëren. Daaronder vallen stemmingsveranderingen (meestal vrolijke stemming, soms dysforie), veranderingen in de activiteit (meestal vermindering, soms stijging) en veranderingen van de cognitieve en sensorische capaciteit (bijvoorbeeld vermogen om beslissingen te nemen, waarnemingsstoornissen), hallucinaties, verwarring, slaapstoornissen, nachtmerries.

Langdurig gebruik van Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte kan leiden tot afhankelijkheid (zie ook rubriek 4.4). Symptomen welke optreden bij ontwenning (deze zijn gelijk aan die welke optreden bij ontwenning van opiaten) kunnen zijn: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor, gastro-intestinale symptomen

### *Zenuwstelselaandoeningen*

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

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

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ): Convulsies van epileptische aard treden voornamelijk op na toediening van een hoge dosis tramadol of bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen, of die zelf convulsies van epileptische aard veroorzaken (zoals antidepressiva en anti-psychotica zie ook rubriek 4.5).

Paresthesie en tremor.

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ): vertigo

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

### *Oogaandoeningen*

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ): wazig zien

### *Hartaandoeningen*

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ): gevolgen voor de bloedsomloop (palpitatie, tachycardie, orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze ongewenste bijwerkingen kunnen met name optreden na intraveneus gebruik en bij patiënten die onder lichamelijke stress staan.

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ): bradycardie, toename van de bloeddruk

### *Bloedvataandoeningen*

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ): blozen

### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

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

### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ): braken, misselijkheid

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ): obstipatie, droge mond

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ): braakneigingen, gastro-intestinale irritaties (zoals druk op de maag, gevoel van volheid)

*Lever- en galaandoeningen*

In enkele geïsoleerde gevallen is melding gemaakt van tijdelijke verhoogde lever-enzymwaarden tijdens het therapeutisch gebruik van tramadol.

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

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

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ): huidreacties (zoals pruritus, huiduitslag, urticaria)

*Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ): motorische zwakte

*Nier- en urinewegaandoeningen*

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ): mictiestoornissen (moeite met urinelozing en urineretentie)

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

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

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

Respiratoire depressie is gemeld. Bij het aanmerkelijk overschrijden van de aanbevolen doseringen en het gelijktijdig gebruik van andere centraal remmende stoffen kan respiratoire depressie optreden (zie rubriek 4.5).

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](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

De verschijnselen bij overdosering zijn: braken, miosis, sedatie, stuipen, ademhalings-depressie en hypotensie, met cardiovasculaire collaps en coma. Respiratoire collaps kan ook voorkomen. Deze verschijnselen zijn typerend voor opioïde analgetica. Serotoninesyndroom werd gemeld.

De behandeling van overdosering bestaat uit het in stand houden van de respiratoire en cardiovasculaire functies. Naloxon kan worden gebruikt om de respiratoire depressie te verminderen; convulsies kunnen worden bestreden met diazepam. Naloxon kan de kans op stuipen verhogen.

De behandeling van een acute overdosering met tramadol door hemodialyse of hemofiltratie alleen is niet zinvol, door de langzame uitscheiding van tramadol vanuit het serum via deze routes.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige opioïden, ATC-code: N02AX02

Tramadol is een centraal werkend analgeticum, dat werkt als een opioïde agonist. Tramadol bestaat uit twee enantiomeren. De (+)-isomeer is voornamelijk actief als opioïd met een



preferentiële affiniteit voor de  $\mu$ -receptor. De (-)-isomeer versterkt het analgetisch effect van de (+)-isomeer en remt de noradrenaline en serotonine opname, waardoor de transmissie van pijnimpulsen gemodificeerd wordt.

Tramadol heeft ook een antitussief effect. Bij de aanbevolen doseringen is het effect van oraal toegediende tramadol op het respiratoire en cardiovasculaire systeem klinisch niet significant. De potentie van tramadol is  $1/10$  tot  $1/6$  van de potentie 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 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

Ongeveer 90% van de tramadol uit Tramadol HCl Retard Mylan harde capsules met verlengde afgifte, wordt na orale toediening geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biobeschikbaarheid is ongeveer 70%, onafhankelijk van gelijktijdige inname van voedsel.

Het verschil tussen het geabsorbeerde en niet gemetaboliseerde beschikbare tramadol is waarschijnlijk het gevolg van een gering first-pass effect. Het first-pass effect na orale toediening is maximaal 30%.

### Distributie

Tramadol heeft een hoge weefselaaffiniteit met een schijnbaar verdelingsvolume van  $203 \pm 40$  liter na orale toediening in gezonde vrijwilligers. De eiwitbinding is beperkt tot 20 %.

Na een eenmalige toediening van Tramadol HCl Retard Mylan 50 mg harde capsules met verlengde afgifte, wordt de piekplasmaconcentratie  $C_{max}$   $70 \pm 16$  ng/ml bereikt na 5,3 uur. Na toediening van Tramadol HCl Retard Mylan 100 mg harde capsules met verlengde afgifte, wordt de  $C_{max}$   $137 \pm 27$  ng/ml na 5,9 uur bereikt. Na toediening van Tramadol HCl Retard Mylan 200 mg harde capsules met verlengde afgifte, wordt de  $C_{max}$   $294 \pm 82$  ng/ml na 6,5 uur bereikt. De piekconcentratie  $C_{max}$   $640 \pm 143$  ng/ml van het referentieproduct (Tramadol capsules met directe afgifte met een totale dosis van 200 mg tramadolhydrochloride) wordt na 2,0 uur bereikt.

In vergelijking met het referentieproduct bedraagt de relatieve biobeschikbaarheid van de formulering met verlengde afgifte na een eenmalige toediening 89%, en loopt op tot 100% bij meervoudige toediening.

Tramadol kan de bloed-hersenbarrière en placenta passeren. Zeer kleine hoeveelheden van tramadol en de O-demethyl derivaat zijn aangetoond in de moedermelk (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

### Biotransformatie

Bij mensen wordt tramadol voornamelijk gemetaboliseerd door middel van N- en O-demethylisering en door conjugatie van de O-gedemethyliseerde producten met glucuronidezuur. Alleen O-desmethyl-tramadol vertoont farmacologische activiteit. De overige metabolieten komen in verschillende hoeveelheden voor. Tot nu toe zijn er elf metabolieten aangetoond in de urine. Dierexperimenten hebben aangetoond dat de potentie van O-desmethyl-tramadol 2-4 maal groter is dan de moederstof. De halfwaardetijd  $t_{1/2\beta}$  van O-desmethyl-tramadol (bij 6 gezonde vrijwilligers) is gemiddeld 7,9 uur (5,4-9,6 uur) en is ongeveer gelijk aan tramadol.

De remming van elk van de twee P450 iso-enzymen, CYP3A4 en CYP2D6 betrokken bij het metabolisme van tramadol, kan de plasmaconcentratie van tramadol of de actieve metaboliet ervan beïnvloeden.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd  $t_{1/2\beta}$  van tramadol is ongeveer 6 uur, onafhankelijk van de wijze van toediening. Bij patiënten boven de 75 jaar kan de eliminatiehalfwaardetijd met een factor 1,4 verlengd zijn.

Tramadol en haar metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve renale uitscheiding is 90% van de toegediende dosis. Bij verminderde lever- en nierfunctie kan de halfwaardetijd verlengd worden. In patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden gevonden van  $13,3 \pm 4,9$  uur voor tramadol en  $18,5 \pm 9,4$  uur voor O-desmethyl-tramadol in een extreem geval respectievelijk 22,3 en 36 uur. In patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 5$  ml/min.) zijn halfwaardetijden gevonden van respectievelijk  $11 \pm 3,2$  uur en  $16,9 \pm 3$  uur en in een extreem geval van 19,5 en 43,2 uur.

### Lineariteit

Bij therapeutische doseringen vertoont tramadol een lineaire farmacokinetiek.

### Farmacokinetische/Farmacodynamische relatie

De relatie tussen serumconcentraties en het analgetische effect is dosisafhankelijk, echter kan aanzienlijk variëren in individuele gevallen. Een serumconcentratie van 100-300 ng/ml is gewoonlijk 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.

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 preklinische veiligheidsonderzoek

Uit de preklinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies betreffende de farmacologische veiligheid, meervoudige dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit, komen geen speciale risico's voor de mens naar voren. Studies met tramadol in ratten en konijnen hebben geen teratogene effecten aangetoond. Echter embryotoxiciteit is waargenomen in de vorm van vertraagde ossificatie. Vruchtbaarheid, reproductiviteit en ontwikkeling van de nakomelingen werd niet aangetast.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Capsule inhoud: suikerpellets (sucrose, maïszetmeel), colloïdaal siliciumdioxide, ethylcellulose, schellak en talk.  
Capsule wand: gelatine en titaandioxide (E 171)  
50 mg: ook ijzeroxide geel (E 172) en Indigotine (E 132)  
150 mg: ook ijzeroxide geel (E 172) en Indigotine (E 132)  
200 mg: ook ijzeroxide geel (E 172)  
Opdrukinkt: schellak, ijzeroxide zwart (E 172), propyleenglycol en ammoniumhydroxide.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte ondoorzichtige PVC/PVDC en aluminium folieblisterverpakkingen. Iedere blisterverpakking bevat 10 capsules.

Iedere verpakking bevat 10, 20, 30, 50, 60 of 100 capsules per verpakking.

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Tramadol HCl Retard Mylan 50mg-100mg-150mg200mg,  
harde capsules met verlengde afgifte  
November 2023

RVG 22325-26-27-28

Tramadol HCl Retard Mylan 50 mg is in het register ingeschreven onder RVG 22325  
Tramadol HCl Retard Mylan 100 mg is in het register ingeschreven onder RVG 22326  
Tramadol HCl Retard Mylan 150 mg is in het register ingeschreven onder RVG 22327  
Tramadol HCl Retard Mylan 200 mg is in het register ingeschreven onder RVG 22328

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2002  
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 29 augustus 2007

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2 en 4.4: 12 maart 2024