

Summary of Product Characteristics (SmPC)

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Tramadol HCl retard 150 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Tramadol HCl retard 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet Tramadol HCl retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte bevat 100 mg tramadolhydrochloride.

1 tablet Tramadol HCl retard 150 mg, tabletten met gereguleerde afgifte bevat 150 mg tramadolhydrochloride.

1 tablet Tramadol HCl retard 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte bevat 200 mg tramadolhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Tramadol HCl retard 100 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn gebroken wit, ronde biconvex tabletten, diameter 9,1 mm

Tramadol HCl retard 150 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn gebroken wit, capsule vormige tabletten, 14,3 mm lang

Tramadol HCl retard 200 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn gebroken wit, capsule-vormige tabletten, 17,1 mm lang

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.

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

Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar:

De gebruikelijke startdosering bedraagt 50 - 100 mg tramadolhydrochloride, twee maal daags, 's ochtends en 's avonds.

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

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

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

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.

Tramadol HCl 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 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 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 is 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

4.3 Contra-indicaties

Tramadol HCl 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 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

Tramadol HCl 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 doseringlimiet (400 mg) tramadol wordt overschreden. Daarnaast kan tramadol bij patiënten die worden behandeld met medicijnen die de aanvalsdrempel voor insulpen kunnen verlagen, het risico op insulpen doen toenemen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of die gevoelig zijn voor insulpen dienen alleen met tramadol te worden behandeld, indien de omstandigheden dat noodzakelijk maken.

Tolerantie, psychische en fysieke afhankelijkheid ontstaan, vooral na langdurig gebruik. Bij patiënten die neigen tot medicijnmisbruik of -afhankelijkheid dient een behandeling dan ook slechts een korte tijd en onder strenge controle van een arts te worden uitgevoerd.

Tramadol is niet geschikt als substitutie bij opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïd-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)

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 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 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 retard en MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten tijdens behandeling met Tramadol HCl 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 opiaten 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).

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-heropnameremmers (SSRIs), 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 serotonine toxiciteit veroorzaken.

De volgende verschijnselen kunnen duiden op een serotonine syndroom:

- Spontane clonus
- Induceerbare of oculaire clonus met agitatie of diaforese
- Tremor en hyperreflexie
- Hypertonie en lichaamstemperatuur > 38°C en induceerbare of oculaire clonus.

Het staken van de behandeling met serotonerge geneesmiddelen zorgt meestal voor een snelle verbetering. Behandeling hangt af van de aard en ernst van de symptomen.

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-demethylmetaboliet 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 anti-emetisch 5-HT₃ antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol verhoogde in patiënten met post-operatieve pijn.

4.6 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 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 onthoudingverschijnselen.

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 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: $\geq 1/100$, $< 1/10$
- Soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$
- Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$
- Zeer zelden: $< 1/10.000$
- Niet bekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens)

Hartaandoeningen:

Soms: cardiovasculaire regulatie (palpitatie, 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, paraesthesia, tremor, respiratoire depressie, convulsies van epileptische aard, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.

Niet bekend: spraakstoornissen.

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

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 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

Maagdarmstelselaandoeningen:

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 slappe

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 urine retentie)

Algemene aandoeningen:

Vaak: vermoeidheid

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

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 beëindigen van tramadolgebruik zijn: paniek aanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centraal zenuwstelsel (bijv. verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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.

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 retard hemodialyse of hemofiltratie alleen geen geschikte manier van detoxificatie.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen.

Farmacotherapeutische groep: andere opioïden; ATC code N 02 AX 02.

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum.

Het is een niet-selectieve, gedeeltelijke 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 patiënten

De effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies waarbij meer dan 2000 pediatrische patiënten in de leeftijd van neonaat tot 17 jaar oud betrokken waren. De indicaties voor pijnbehandeling in deze studies bevatten pijn na operaties (hoofdzakelijk abdominale), na operatieve tandverwijdering als gevolg van fracturen, verbrandingen en trauma's, als ook andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk analgetische behandeling gedurende minimaal 7 dagen vereisten.

Bij een enkele dosis tot 2 mg/kg of meervoudige dosis tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400 mg per dag), was de gevonden werkzaamheid van tramadol superieur ten opzichte van placebo, en superieur of gelijkwaardig ten opzichte van paracetamol, nalbufine, pethidine of een lage dosis morfine. De uitgevoerde studies bevestigen de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol is hetzelfde bij volwassenen 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 biologische 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 weefselaffiniteit ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). De plasma eiwitbinding is ongeveer 20%.

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

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na een enkele of meervoudige dosis, oraal toegediend bij patiënten in de leeftijd van 1 tot 16 jaar, was in het algemeen gelijk aan die bij volwassenen, wanneer aangepast aan de dosis per lichaamsgewicht, maar met hogere onderlinge variatie tussen de kinderen van 8 jaar en jonger.

In kinderen jonger dan 1 jaar, is de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar niet volledige gekarakteriseerd. Informatie van studies inclusief deze leeftijdsgroep indiceert dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 continue toeneemt bij neonaten. Volwassen levels van CYP2D6 activiteit worden verondersteld te worden bereikt na de leeftijd van ongeveer 1 jaar. Aanvullend, onvolgroeide glucuronidatie systemen en onvolgroeide renale functies kunnen resulteren in langzame eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol in kinderen jonger dan 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 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 stofgerelateerde toename van de tumorincidentie. Uit het onderzoek op muizen werd een verhoogde kans op leverceladenomen bij mannetjes (een dosis afhankelijke, niet-significante stijging vanaf 15 mg/kg) 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.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale eisen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ICC B.V.
Dijkgraaf 30
6921 RL Duiven

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tramadol HCl retard 100 mg is ingeschreven in het register onder RVG 32921
Tramadol HCl retard 150 mg is ingeschreven in het register onder RVG 32922
Tramadol HCl retard 200 mg is ingeschreven in het register onder RVG 32923

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste autorisatie: 18/11/2005
Datum van de laatste herziening: 06/10/2008

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 juli 2021