

Module 1-3-1 - Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol Retard 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Tramadol Retard 100 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Tramadol Retard 150 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Tramadol Retard 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén capsule bevat 50 mg, 100 mg, 150 mg of 200 mg tramadolhydrochloride

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met verlengde afgifte, hard.

De 50 mg capsules zijn donkergroen, met de opdruk T50SR.

De 100 mg capsules zijn wit, met de opdruk T100SR.

De 150 mg capsules zijn donkergroen, met de opdruk T150SR

De 200 mg capsules zijn geel, met de opdruk T200SR.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn

4.2 Dosering en 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.

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.

Volwassenen:

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.

Geriatrische patiënten:

In de regel is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten (tot 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij oudere patiënten (ouder dan 75 jaar) kan de uitscheiding zijn verlengd. 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 nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt. Het gebruik van Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, ontraden.

Patiënten die moeilijkheden hebben met slikken

De Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, kunnen voorzichtig geopend worden, waarna de pellets op een lepel worden overgebracht. De lepel met de pellets dient in de mond te worden genomen. Door het drinken van water moeten alle pellets doorgeslikt worden. De pellets mogen niet gekauwd of kapot gemaakt worden.

Kinderen en adolescenten:

Ouder dan 12 jaar: dosering zoals bij volwassenen

Onder de 12 jaar: Het gebruik van Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, is niet bestudeerd bij deze groep kinderen. Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, dienen niet te worden toegepast in kinderen omdat de veiligheid en effectiviteit bij deze groep patiënten niet is vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met bekende overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel tramadol of een van de hulpstoffen.

Patiënten met acute intoxicatie door hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden, psychotrope middelen of alcohol.

Tramadol mag niet gebruikt worden door patiënten die gelijktijdig MAO-remmers gebruiken, of binnen twee weken na het gebruik van MAO-remmers.

Tramadol is gecontra-indiceerd bij patiënten die lijden aan ongecontroleerde epilepsie.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

Tramadol heeft een kleine potentie om tot afhankelijkheid te leiden. Langdurig gebruik kan leiden tot gewenning, fysieke en psychische afhankelijkheid. 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 ontwenningssverschijnselen.

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

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).

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

Voorzorgen:

Voorzichtigheid is geboden indien Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, 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 Retard capsules met verlengde afgifte, hard, zelden een klinisch relevante ademhalingsdepressie veroorzaken. Voorzichtigheid is desondanks geboden bij patiënten met bestaande ademhalingsdepressie of overmatig bronchussecreet en in patiënten die gelijktijdig middelen gebruiken die een remmende werking hebben op het centraal zenuwstelsel.

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 bloedcirculatie-centra. De mogelijkheid van vergelijkbare interacties tussen MAO-remmers en tramadol kan niet worden uitgesloten.

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

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-psychotica en andere geneesmiddelen die de drempelwaarde voor aanvallen verlagen (zoals bupropion, mitazapine, tetrahydrocannabinol), versterken (zie ook 4.4).

Gelijktijdig gebruik van tramadol en andere 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 veroorzaken serotonine toxiciteit. Het serotoninesyndroom is waarschijnlijk bij de volgende verschijnselen:

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

Beëindiging van het gebruik van serotonerge middelen geeft gewoonlijk een snelle verbetering. De behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de symptomen.

Gelijktijdig gebruik van Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, 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-HT₃-antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol in patiënten met post-operatieve pijn.

Er is geen interactie met voedsel.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, 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.

Lactatie

Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, mogen niet gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding omdat tramadol en haar metaboliëten kunnen voorkomen in de moedermelk. Van de toegediende dosis kan 0,1% worden uitgescheiden in de moedermelk.

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

Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, kunnen 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.

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

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 Retard capsules met verlengde afgifte, hard, kan leiden tot afhankelijkheid (zie ook 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 4.5). Paresthesie en tremor.

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

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

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 4.5).

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

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.

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 μ -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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ongeveer 90% van de tramadol uit Tramadol Retard capsules met verlengde afgifte, hard, 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%.

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

Na een eenmalige toediening van Tramadol Retard 50 mg capsules met verlengde afgifte, hard, wordt de piekplasmaconcentratie C_{\max} 70 ± 16 ng/ml bereikt na 5,3 uur. Na toediening van Tramadol Retard 100 mg capsules met verlengde afgifte, hard, wordt de C_{\max} 137 ± 27 ng/ml na 5,9 uur bereikt. Na toediening van Tramadol Retard 200 mg capsules met verlengde afgifte, hard, wordt de C_{\max} 294 ± 82 ng/ml na 6,5 uur bereikt. De piekconcentratie C_{\max} 640 ± 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).

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.

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. De klinische gevolgen van dit soort interacties zijn onbekend.

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. Bij therapeutische doseringen vertoont tramadol een lineaire farmacokinetiek.

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.

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: 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

Meda Pharma B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

Tramadol Retard 50 mg is in het register ingeschreven onder RVG 22325
Tramadol Retard 100 mg is in het register ingeschreven onder RVG 22326
Tramadol Retard 150 mg is in het register ingeschreven onder RVG 22327
Tramadol Retard 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 rubriek 4.8: 13 december 2013