

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol Retard EG 100 mg tabletten met verlengde afgifte

Tramadol Retard EG 150 mg tabletten met verlengde afgifte

Tramadol Retard EG 200 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg tramadolhydrochloride.

Eén tablet met verlengde afgifte bevat 150 mg tramadolhydrochloride.

Eén tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg tramadolhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Tramadol Retard EG 100 mg tabletten met verlengde afgifte zijn gebroken witte, ronde biconvexe tabletten, 9,1 mm diameter.

Tramadol Retard EG 150 mg tabletten met verlengde afgifte zijn gebroken witte, capsulevormige tabletten, 14,3 mm lang.

Tramadol Retard EG 200 mg tabletten met verlengde afgifte zijn gebroken witte, capsulevormige tabletten, 17,1 mm lang.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis moet worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de pijngevoeligheid van de individuele patiënt. Over het algemeen dient de laagste doeltreffende pijnstillende dosis te worden gekozen.

Tenzij anders voorgeschreven, moeten Tramadol Retard EG tabletten met verlengde afgifte als volgt worden gegeven:

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar

De gebruikelijke aanvangsdosis is 50 - 100 mg tramadolhydrochloride, tweemaal per dag, 's ochtends en 's avonds. Bij onvoldoende pijnstilling kan de dosis worden verhoogd tot 150 mg of 200 mg tramadolhydrochloride, tweemaal per dag.

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

Tramadol Retard EG tabletten met verlengde afgifte dienen in hun geheel, zonder te breken of te kauwen, onafhankelijk van de maaltijden, met voldoende vloeistof te worden ingeslikt.

Dagelijkse doses van 400 mg werkzaam bestanddeel mogen niet worden overschreden, behalve in bijzondere klinische omstandigheden.

Onder geen beding mag Tramadol Retard EG langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt. Indien, gezien de aard en de ernst van de ziekte, een langdurige pijnbehandeling met tramadol noodzakelijk is, moet zorgvuldig en regelmatig worden gecontroleerd (indien nodig door het inlassen van pauzes in de behandeling) of en in hoeverre verdere behandeling noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Bij oudere patiënten (ouder dan 75 jaar) kan de eliminatietijd verlengd zijn. Daarom moet, indien noodzakelijk, het doseringsinterval volgens de behoeften van de patiënt worden verlengd.

Nierinsufficiëntie/dialyse en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet een verlenging van het doseringsinterval nauwgezet overwogen worden, aan de hand van de behoeften van de patiënt.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Tramadol Retard EG tabletten met verlengde afgifte zijn gecontra-indiceerd:

- in geval van overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen),
- in geval van acute alcohol-, hypnotica-, analgetica-, opioïden- of psychofarmacavergiftiging,
- bij patiënten die MAO-remmers toegediend krijgen of ze in de afgelopen 14 dagen hebben ingenomen (zie rubriek 4.5),
- bij patiënten met epilepsie die door behandeling niet voldoende onder controle is gebracht,
- voor gebruik bij de ontwenningbehandeling van narcotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol Retard EG mag alleen met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij opioïd-afhankelijke patiënten, patiënten met een hoofdletsel, shock, bewustzijnsvermindering van onduidelijke oorsprong, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, verhoogde intracraniele druk.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden mag het product enkel met voorzichtigheid worden gebruikt.

Voorzichtigheid is vereist bij de behandeling van patiënten met respiratoire depressie, of bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (zie rubriek 4.5), of als de aanbevolen dosering aanzienlijk overschreden wordt (zie rubriek 4.9), omdat in deze situaties de mogelijkheid van respiratoire depressie niet uitgesloten kan worden.

Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die tramadol in de aanbevolen doses toegediend kregen. Het risico kan verhoogd zijn als de doses tramadol de aanbevolen bovengrens van de dagelijkse dosis (400 mg) overschrijden.

Bovendien kan tramadol het risico op epileptische aanvallen verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die de drempel voor epileptische aanvallen verlagen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met epilepsie of diegenen die gevoelig zijn voor epileptische aanvallen mogen enkel met tramadol worden behandeld als daartoe dwingende redenen bestaan.

Er kunnen tolerantie, psychische en lichamelijke afhankelijkheid optreden, vooral na langdurig gebruik. Bij patiënten die neigen tot geneesmiddelenmisbruik of -afhankelijkheid mag de behandeling met Tramadol Retard EG alleen gedurende korte perioden en onder strikt medisch toezicht gebeuren.

Tramadol is niet geschikt als substituuat voor opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïdagonist is, kan het de ontwenningverschijnselen 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 van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Tramadol Retard EG en sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt Tramadol Retard EG gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (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.

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 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:

<i>Populatie</i>	<i>Prevalentiepercentage</i>
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. Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij patiënten die binnen 14 dagen vóór toediening van het opioïd pethidine met MAO-remmers werden behandeld, werden levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met Tramadol Retard EG als die met MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten tijdens behandeling met Tramadol Retard EG.

Gelijktijdige toediening van Tramadol Retard EG met andere centraal onderdrukkende geneesmiddelen, waaronder alcohol, kan de effecten op het CZS versterken (zie rubriek 4.8).

De resultaten van farmacokinetische onderzoeken hebben tot dusver uitgewezen dat klinisch relevante interacties onwaarschijnlijk zijn bij gelijktijdige of voorafgaande toediening van cimetidine (enzymremmer). Gelijktijdige of voorafgaande toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan het analgetische effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

Sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

De combinatie van gemengde agonisten/antagonisten (bv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) met tramadol is niet aan te raden omdat het analgetische effect van een zuivere agonist zoals tramadol, theoretisch gezien, in deze omstandigheden verminderd kan zijn.

Tramadol kan convulsies veroorzaken en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de aanvalsdrempel verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kan serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Voorzichtigheid is geboden tijdens een gelijktijdige behandeling met tramadol en coumarinederivaten (bv. warfarine) aangezien er meldingen zijn geweest van verhoogde INR met ernstige bloeding en ecchymoses bij sommige patiënten.

Andere werkzame bestanddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erytromycine, zouden het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de werkzame O-gedemethyleerde metaboliet kunnen remmen. Het klinische belang van een dergelijke interactie werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.8).

Bij een beperkt aantal onderzoeken verhoogde de pre- of postoperatieve toediening van de antiemetische 5-HT₃-antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierstudies met tramadol toonden bij zeer hoge doses effecten op de ontwikkeling van de organen, de botvorming en de neonatale mortaliteit.

Teratogene effecten werden niet waargenomen. Tramadol passeert de placenta. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom mag Tramadol Retard EG niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen.

Tramadol – toegediend voor of tijdens de geboorte – heeft geen invloed op de contractiliteit van de baarmoeder. Bij neonaten kan het veranderingen in de ademhalingsfrequentie veroorzaken, die meestal niet klinisch relevant zijn. Langdurig gebruik tijdens de zwangerschap kan tot neonatale ontweningsverschijnselen leiden.

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 Retard EG kan effecten zoals slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en kan bijgevolg de reacties verminderen van mensen die voertuigen besturen of machines bedienen, zelfs als het volgens de richtlijnen wordt gebruikt. Dit is in het bijzonder van toepassing in conjunctie met andere psychotrope stoffen en alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid, die beide optreden bij meer dan 10% van de patiënten.

De frequenties worden 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Hart- en bloedvataandoeningen

Soms: effecten op de cardiovasculaire regulering (hartkloppingen, tachycardia, orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneuze toediening en bij patiënten die lichamelijke stress hebben.

Zelden: bradycardie, verhoogde bloeddruk.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Zelden: gewijzigde eetlust, paresthesie, beven, ademhalingsdepressie, epileptiforme convulsies, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie en syncope

Niet bekend: spraakstoornissen, serotoninesyndroom

Als de aanbevolen doses aanzienlijk overschreden worden en andere centrale depressiva gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5), kan ademhalingsdepressie optreden.

Epileptiforme convulsies traden meestal op na toediening van hoge doses tramadol of na een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen of die zelf cerebrale convulsies veroorzaken (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Psychische stoornissen

Zelden: hallucinaties, verwardheid, angst, slaapstoornissen en nachtmerries, delirium. Psychische bijwerkingen kunnen optreden na toediening van Tramadol Retard EG en variëren in ernst en aard van persoon tot persoon (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de behandeling). Deze omvatten stemmingswisselingen (meestal euforie, af en toe dysforie), veranderingen in de activiteit (gewoonlijk vermindering, af en toe stijging) en veranderingen in de cognitieve en sensorische capaciteit (bv. besluitvaardigheid, waarnemingsstoornissen). Gewenning kan optreden.

Oogaandoeningen

Zelden: wazig zien, miosis

Niet bekend: mydriasis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: dyspneu

Verergering van astma is gerapporteerd, hoewel een oorzakelijk verband niet is vastgesteld.

Niet bekend: hik

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, constipatie, droge mond

Soms: braakneiging, geïrriteerd maagdarmstelsel (een gevoel van druk in de maag, opgeblazen gevoel), diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten

Soms: huidreacties (bv. pruritus, uitslag, urticaria)

Skeletspierstelselaandoeningen

Zelden: motorische zwakte

Lever- en galaandoeningen

In enkele geïsoleerde gevallen werden verhoogde leverenzymwaarden gerapporteerd in tijdelijk verband met het therapeutische gebruik van tramadol.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: mictiestoornissen (moeilijkheden bij het plassen, dysurie en urineretentie)

Algemene aandoeningen

Vaak: vermoeidheid

Zelden: allergische reacties (bv. dyspneu, bronchospasme, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie; symptomen van ontwenningreacties, die vergelijkbaar zijn met deze die voorkomen tijdens opioïdontwenning, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, insomnie, hyperkinese, beven en symptomen van het maag-darmstelsel. Andere symptomen die zeer zelden waargenomen werden bij stopzetting van tramadol, omvatten: paniekaanvallen, ernstige mate van angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het CZS (d.w.z. verwardheid, wanen, depersonalisatie, derealisatie, 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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tel.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een tramadolvergiftiging treden in principe dezelfde symptomen op als die voor alle andere centraal werkzame analgetica (opioïden). Deze omvatten in het bijzonder miose, braken,

cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot coma, convulsies en ademhalingsdepressie tot ademhalingsstilstand.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling

De algemene noodmaatregelen zijn van toepassing. Het vrijhouden van de luchtwegen (aspiratie), het in stand houden van de ademhaling en de bloedsomloop afhankelijk van de symptomen. Het antidotum voor ademhalingsdepressie is naloxon. In dierexperimenten had naloxon geen effect op convulsies. In een dergelijk geval moet diazepam intraveneus worden toegediend.

In geval van intoxicatie met orale formuleringen wordt gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of door maagspoeling alleen aanbevolen binnen de 2 uur na inname van tramadol. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of toedieningsvormen met verlengde afgifte.

Tramadol wordt minimaal uit het serum verwijderd door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is behandeling van acute intoxicatie met Tramadol Retard EG door hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt voor detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere opioïden; ATC-code: N02AX02.

Tramadol is een centraal werkzaam opioïdanalgeticum.

Het is een niet-selectieve, partiële agonist van μ -, δ - en κ -opioïdreceptoren met een hogere affiniteit voor μ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot het analgetische effect zijn de remmende werking op de neurale heropname van noradrenaline en een versterkt effect op de vrijmaking van serotonine.

Tramadol heeft een antitussieve werking. In tegenstelling tot morfine hebben analgetische doses van tramadol over een groot bereik geen onderdrukkend effect 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 die van morfine.

Pediatrische patiënten

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol werden onderzocht in klinische studies met meer dan 2000 pediatrie patiënten met een leeftijd gaande van pasgeboren tot 17 jaar. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies waren 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.

Aan enkelvoudige doses tot 2 mg/kg of meervoudige doses tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400 mg 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 bij volwassen en pediatrie patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Meer dan 90% van tramadol wordt na orale toediening geabsorbeerd.

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70%, ongeacht de gelijktijdige inname van voedsel.

Het verschil tussen geabsorbeerd en niet-gemetaboliseerd beschikbaar tramadol is waarschijnlijk het gevolg van het lage first-pass effect. Het first-pass effect na orale toediening is maximaal 30%.

Tramadol heeft een hoge affiniteit voor weefsel ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). De eiwitbinding bedraagt ongeveer 20%.

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

Tramadol passeert de bloed-hersen- en placentabarrière. Zeer kleine hoeveelheden van de stof en de O-demethylderivaat ervan worden in de moedermelk gevonden (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

De eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2\beta}$ bedraagt ongeveer 6 uur, ongeacht de toedieningswijze. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan deze verlengd zijn met een factor van ongeveer 1,4.

Bij mensen wordt tramadol hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering evenals door conjugatie van de O-demethyleringsproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch werkzaam. Bij andere metabolieten bestaan er interindividueel aanzienlijke kwantitatieve verschillen. Tot dusver werden in de urine elf metabolieten gevonden. Uit dierproeven is gebleken dat de werking van O-desmethyltramadol een factor 2-4 sterker is dan die van de moederstof. De halfwaardetijd ervan $t_{1/2\beta}$ (6 gezonde vrijwilligers) bedraagt 7,9 uur (variërend van 5,4 tot 9,6 uur) en is ongeveer dezelfde als die van tramadol.

De remming van één 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 zijn metabolieten worden vrijwel volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve uitscheiding via de urine is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. Bij een gestoorde lever- en nierfunctie kan de halfwaardetijd enigszins langer zijn. Bij patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol) vastgesteld, bij een extreem geval zijn respectievelijk 22,3 uur en 36 uur vastgesteld. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min) bedroegen de waarden respectievelijk $11 \pm 3,2$ uur en $16,9 \pm 3$ uur, in een extreem geval respectievelijk 19,5 uur en 43,2 uur.

Binnen het therapeutische doseringsbereik heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

Het verband tussen serumconcentraties en het analgetische effect hangt van de dosis af, maar varieert aanzienlijk bij geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100-300 ng/ml is meestal werkzaam.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na orale toediening van een enkelvoudige dosis en meervoudige doses aan patiënten van 1 tot 16 jaar was over het algemeen vergelijkbaar met die van volwassenen, wanneer de dosis werd aangepast aan het lichaamsgewicht, maar vertoonde een hogere variabiliteit tussen proefpersonen bij 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 volwassenen 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 bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 tot 26 weken aan ratten en honden, en bij orale toediening gedurende 12 maanden aan honden gaven hematologische, klinisch-chemische en histologische onderzoeken geen aanwijzingen voor veranderingen gerelateerd aan de stof. Verschijnselen van het centrale zenuwstelsel traden alleen op na toediening van hoge doses die ver boven de therapeutische dosering lagen: rusteloosheid, speekselvloed, convulsies en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale doses van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht en honden verdroegen rectale dosissen van 20 mg/kg lichaamsgewicht zonder reacties.

Bij ratten veroorzaakten doses tramadol vanaf 50 mg/kg/dag toxische effecten bij de moeder en een toegenomen neonatale mortaliteit. Bij de jongen trad retardatie op in de vorm van stoornissen in de ossificatie en vertraagde opening van de vagina en de ogen. De mannelijke vruchtbaarheid werd niet beïnvloed. Na toediening van hogere doses (vanaf 50 mg/kg/dag) verminderde het percentage drachtige wijfjes. Bij konijnen waren er vanaf 125 mg/kg toxische effecten bij de moeder en skeletafwijkingen bij de jongen.

In sommige *in vitro* testsystemen waren er aanwijzingen voor mutagene effecten. In *in vivo* studies werden dergelijke effecten niet waargenomen. Op basis van de tot op heden verworven kennis kan tramadol als niet-mutageen geklasseerd worden.

Studies over het oncogeen potentieel van tramadolhydrochloride werden uitgevoerd bij ratten en muizen. De studie bij ratten gaf geen aanwijzingen dat de stof de incidentie van tumoren verhoogt. In de studie bij muizen was er een verhoogde incidentie van leverceladenomen bij de mannetjes (een dosisafhankelijke, niet-significante toename vanaf 15 mg/kg) en een toename van longtumoren bij vrouwtjes in alle dosisgroepen (significant, maar niet dosisafhankelijk).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

PP/PE tablettencontainer: 6 maanden na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/doorzichtige PVC blisterverpakkingen in kartonnen dozen in verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 en 500 tabletten.

Al/ondoorzichtige PVC kindveilige blisterverpakkingen in kartonnen dozen in verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 en 500 tabletten.

Polypropyleen tablettencontainer met polyethyleen veiligheidssluiting met 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Tramadol Retard EG 100 mg tabletten met verlengde afgifte: BE300203 – BE300212 – BE300221

Tramadol Retard EG 150 mg tabletten met verlengde afgifte: BE300237 – BE300246 – BE300255

Tramadol Retard EG 200 mg tabletten met verlengde afgifte: BE300264 – BE300273 – BE300282

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juli 2007

Datum van laatste verlenging: 20 augustus 2009

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2021

Datum van herziening van de tekst: 07/2021