

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol UNO Sandoz 200 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg tramadol hydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 112,41 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Rond, plat, met facet; bestaande uit twee witgekleurde lagen, glad oppervlak, vrij van barsten en krassen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet worden aangepast volgens de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de patiënt. Doorgaans moet de laagste efficiënte dosering voor pijnstilling worden geselecteerd.

Dit geneesmiddel is bestemd om ingezet te worden als lagere doses (bv. 150 mg) niet voldoende pijnverlichting verschaffen.

Tramadolhydrochloride mag nooit voor een langere periode dan therapeutisch noodzakelijk ingenomen worden. Als een langdurige behandeling van pijn met tramadolhydrochloride noodzakelijk lijkt door de aard en ernst van de aandoening, is nauwlettende en regelmatige opvolging met korte tussenpozen nodig (zo nodig door de toediening te onderbreken). Hierbij moet bestudeerd worden of er nog steeds mediscinale voorwaarde is en in welke mate.

Volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar)

200 mg tramadolhydrochloride eenmaal daags. Als een hogere dosis nodig is, mag het dosisinterval niet korter zijn dan 8 uur.

In principe moet de kleinste analgetisch werkzame dosis gekozen worden. Dagelijkse doses van 400 mg aan werkzaam bestanddeel mogen niet overschreden worden, behalve in speciale medicinale omstandigheden.

Pediatrische patiënten

Tramadolhydrochloride is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Ouderen

Een aanpassing van de dosering is gewoonlijk niet noodzakelijk bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie. Bij oudere patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie vertraagd zijn. Daarom moet zo nodig het dosisinterval worden verlengd volgens de vereisten van de patiënt.

Nierinsufficiëntie/dialyse en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij die patiënten moet een verlenging van het dosisinterval zorgvuldig worden overwogen naargelang van de vereisten van de patiënt. In gevallen van ernstige nier- en/of ernstige leverinsufficiëntie wordt het gebruik van tramadolhydrochloride tabletten met verlengde afgifte niet aanbevolen.

Opmerking

De aanbevolen doses dienen ter oriëntatie. Dosis volgens een vast tijdschema is te verkiezen bij de behandeling van chronische pijn.

Wijze van de toediening

De tabletten met verlengde afgifte mogen niet gekauwd of gedeeld worden en moeten ingeslikt worden met voldoende hoeveelheid vloeistof, onafhankelijk van de maaltijden.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol UNO Sandoz wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met daarin opgenomen de duur van de behandeling en de behandeldoelen en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, of stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig, of de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Tramadol UNO Sandoz is gecontra-indiceerd voor gebruik

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica, opiaten of andere psychotrope geneesmiddelen
- bij patiënten die monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers) gebruiken of die ze gebruikt hebben in de afgelopen 14 dagen (zie rubriek 4.5)
- bij patiënten met epilepsie die onvoldoende onder controle is door de behandeling
- bij ontwenningbehandelingen voor narcotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadolhydrochloride mag alleen met bijzondere voorzichtigheid gebruikt worden bij

- opiaatafhankelijke patiënten,
- patiënten met hoofdletsel, shock of een verminderd bewustzijn van onbekende oorsprong,
- stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie,
- verhoogde intracraniale druk,
- nier- en leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opiaten, mag tramadolhydrochloride alleen met voorzichtigheid gebruikt worden.

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van bijwerkingen van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn.

Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

Populatie	Prevalentiepercentage
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afrikaans-Amerikaans	3,4% tot 6,5%
Aziatisch	1,2% tot 2%
Kaukasisch	3,6% tot 6,5%
Grieks	6,0%
Hongaars	1,9%
Noord-Europees	1% tot 2%

Bijnierinsufficiëntie

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

Postoperatief gebruik bij kinderen

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

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie

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

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.

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met ademhalingsdepressie, bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een depressieve werking op het centrale zenuwstelsel hebben (zie rubriek 4.5) of als de aanbevolen dosering significant wordt overschreden (zie rubriek 4.9). In deze situaties kan de mogelijkheid van ademhalingsdepressie niet worden uitgesloten.

Risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van tramadol en sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Als gevolg van deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om tramadol gelijktijdig voor te schrijven met sedativa, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden.

De patiënten moeten nauwgezet worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aangeraden om patiënten en hun zorgverleners te informeren om zich bewust te zijn van 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.

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die tramadolhydrochloride kregen in de aanbevolen dosering. Het risico kan verhoogd zijn als de doses tramadolhydrochloride de bovengrens van de aanbevolen dagelijkse dosis (400 mg) overschrijden. Daarnaast kan tramadol het risico op toevallen verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de drempel voor toevallen verlagen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of patiënten die gevoelig zijn voor toevallen mogen alleen met tramadolhydrochloride behandeld worden in dwingende omstandigheden.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramadol UNO Sandoz, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (*opioid use disorder* - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tramadol UNO Sandoz kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Tramadol UNO Sandoz kan leiden tot overdosering en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor de start van de behandeling met Tramadol UNO Sandoz en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen

met hun arts.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bv. te vroeg aanvragen van een nieuw voorschrift). Dit omvat een beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

Bij patiënten met een neiging tot geneesmiddelmisbruik of -afhankelijkheid mag de behandeling met tramadolhydrochloride alleen uitgevoerd worden gedurende korte periodes en onder strikt medisch toezicht.

Tramadol is niet geschikt als vervanging bij opiaatafhankelijke patiënten. Hoewel het een opiaatagonist is, kan tramadol de symptomen van morfine-ontwenning 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.

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij patiënten die in de 14 dagen voorafgaand aan het gebruik van het opiaat pethidine werden behandeld met MAO-remmers, zijn levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel en de ademhalings- en cardiovasculaire functies waargenomen. Het optreden van dezelfde interacties met MAO-remmers tijdens behandeling met tramadolhydrochloride kan niet worden uitgesloten.

Gelijktijdige toediening van tramadolhydrochloride met andere geneesmiddelen die een depressieve werking op het centrale zenuwstelsel hebben, waaronder alcohol, kunnen de effecten op het CZS potentiëren (zie rubriek 4.8).

Het gelijktijdig gebruik van Tramadol UNO Sandoz met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.

Sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico van sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden omwille van het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosis en duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Andere morfinederivaten (met inbegrip van antitussiva, substitutietherapie), benzodiazepines, barbituraten: hoger risico op ademhalingsdepressie, die bij overdosis fataal kan zijn

Uit de resultaten van farmacokinetisch onderzoek is tot dusver gebleken dat het optreden van klinisch relevante interacties bij gelijktijdige of eerdere toediening van cimetidine (enzymremmer) onwaarschijnlijk is.

Gelijktijdige of eerdere toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan het analgetische effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

Gemengde agonisten/antagonisten (bv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine): het analgetische effect van tramadol, een zuivere agonist, kan verminderd zijn en er kan ontwenningssyndroom optreden.

Tramadol kan convulsies veroorzaken en kan de kans verhogen dat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen, (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) convulsies veroorzaken.

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

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met tramadolhydrochloride en coumarinederivaten (bijv. warfarine) vanwege meldingen van verhoogde INR-waarden met ernstige bloeding en ecchymose bij sommige patiënten.

Andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erytromycine, zouden het metabolisme van tramadol (N-demethylatie) kunnen inhiberen en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve o-gedemethyleerde metaboliet. Het klinische belang van een dergelijke interactie is niet onderzocht.

In een beperkt aantal onderzoeken verhoogde de pre- of postoperatieve toediening van de antiemetische 5-HT₃ antagonist ondansetron de behoefte aan tramadolhydrochloride bij patiënten met postoperatieve pijn. Hoewel dit niet getest werd, kan er verwacht worden dat andere 5-HT₃-receptorantagonisten op dezelfde manier interageren met tramadol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoek met tramadol liet bij zeer hoge doses effecten zien op de orgaanontwikkeling, ossificatie en neonatale mortaliteit. Er werden geen teratogene effecten waargenomen. Tramadol passeert de placenta. Er is onvoldoende bewijs beschikbaar over de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij mensen. Daarom mag tramadolhydrochloride niet bij zwangere vrouwen worden gebruikt.

Tramadol (toegediend voor of tijdens de geboorte) heeft geen invloed op de uteriene contractiliteit. Bij neonaten kan het veranderingen in de ademhalingsfrequentie veroorzaken die meestal niet klinisch relevant zijn. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot neonatale symptomen van ontwenning.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Post-marketingtoezicht wijst niet op een effect van tramadol op de vruchtbaarheid.

Uit dieronderzoek is geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid gebleken.

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

Tramadol heeft een lichte of matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

Tramadolhydrochloride kan, zelfs als het volgens de instructies wordt ingenomen, bijwerkingen als slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en daardoor het reactievermogen van chauffeurs en bedieners van machines verminderen. Dit geldt met name in combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling met tramadol zijn misselijkheid en duizeligheid, die vaker optreden dan bij 1 op de 10 patiënten.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie onbekend
Immuunsysteem- aandoeningen				Allergische reacties (bv. dyspneu, bronchospasme, piepende ademhaling, angio-oedeem), anafylaxis		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen				Veranderingen in eetlust		Hypoglykemie
Psychische stoornissen (zie ook hieronder)				Hallucinaties, verwardheid, delirium, slaapstoornissen, angst, nachtmerries		
Zenuwstelsel- aandoeningen (zie ook hieronder)	Duizeligheid	Hoofdpijn, slaperigheid		Paresthesie, tremor, toevallen, onwillekeurige spiersamen- trekkingen, abnormale coördinatie, syncope, spraak-stoornissen		Serotoninesyndr oom, Slaapapneu- syndroom
Oogaandoeningen				Troebel zicht, mydriasis,		

				miosis		
Hart-aandoeningen			Invloeden op de circulatoire regulatie (palpataties, toegenomen hartslag*)	Bradycardie		
Bloedvat-aandoeningen			Invloeden op de circulatoire regulatie (posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps)*			
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinum-aandoeningen (zie ook hieronder)				Respiratoire depressie, dyspneu, verergering van astma		Hik
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Constipatie, droge mond, braken	Braakneigingen, maagklachten (bv. druk op de maag, vol gevoel), diarree			
Lever- en galaandoeningen					Verhoogde transaminasew aarden	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Hyperhidrose	Pruritus, rash, urticaria			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Verminderde spierkracht		
Nier- en urineweg-aandoeningen				Verstoorde mictie (dysurie of urineretentie)		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid				
Onderzoeken				Verhoogde bloeddruk		

*Deze bijwerkingen kunnen met name optreden na intraveneuze toediening van tramadolhydrochloride en bij patiënten die fysieke stress ondervinden.

Psychische stoornissen

Na toediening van tramadolhydrochloride kunnen psychische bijwerkingen optreden, die per persoon kunnen verschillen in ernst en aard (afhankelijk van persoonlijkheid en behandeldingsduur). Deze bijwerkingen omvatten stemmingswisselingen (meestal euforische stemming, soms dysforie), veranderingen in activiteitsniveau (meestal verminderd, soms verhoogd) en veranderingen in cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. beslisgedrag, perceptiestoornissen).

Er kan geneesmiddelaafhankelijkheid voorkomen.

De volgende symptomen van geneesmiddelontwenningssyndroom (vergelijkbaar met de symptomen

die optreden bij opiaatontwenning) kunnen optreden: agitatie, angst, nervositeit, insomnie, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden zijn gezien bij stopzetting van tramadol omvatten: paniekaanvallen, hevige angst, hallucinatie, paresthesie, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het CZS (d.w.z. verwarring, wanen, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

Zenuwstelselaandoeningen

Convulsies traden op met name na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de drempel voor toevallen kunnen verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Voor slaapapneusyndroom, zie rubriek 4.4.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Als de aanbevolen hoeveelheden ruimschoots worden overschreden en andere geneesmiddelen die een depressieve werking hebben op het centrale zenuwstelsel tegelijkertijd worden toegediend (zie rubriek 4.5), kan er ademhalingsdepressie optreden. Exacerbatie van astma werd gemeld, maar er kon geen causaal verband bevestigd worden met het werkzame bestanddeel.

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol UNO Sandoz kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij intoxicatie met tramadol zijn in principe symptomen die vergelijkbaar zijn met die van andere centraal werkende analgetica (opiaten) te verwachten. Dit zijn onder andere vooral mirose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot coma, convulsies en ademhalingsdepressie tot ademhalingsstilstand.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling

De algemene noodmaatregelen zijn van toepassing. Houd de ademhalingswegen open (aspiratie!), behoud ademhaling en circulatie afhankelijk van de symptomen.

Het antidotum voor ademhalingsdepressie is naloxon. Bij dierexperimenten had naloxon geen effect op convulsies. In dergelijke gevallen moet diazepam intraveneus gegeven worden.

In geval van intoxicatie met orale formuleringen is gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of door middel van een maagspoeling alleen aanbevolen binnen 2 uur na inname van tramadolhydrochloride.

In een later stadium kan gastro-intestinale decontaminatie nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of formuleringen met verlengde afgifte.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, overige opiaten

ATC-code: N02AX02

Werkingsmechanisme

Tramadol is een centraal werkend opiaatanalgeticum. Het is een niet-selectieve zuivere agonist op μ -, δ - en κ -opiatereceptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot het analgetische effect zijn inhibitie van de neuronale heropname van noradrenaline en een vergroting van de serotonine-afgifte.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tramadol werkt tegen hoest. In tegenstelling tot morfine heeft tramadol in analgetische doses over een breed bereik geen ademhalingsonderdrukkend effect. Ook wordt de gastro-intestinale motiliteit minder beïnvloed. Effecten op het hart- en vaatstelsel zijn doorgaans gering. De sterkte van tramadol werd gerapporteerd als 1/10 (een tiende) tot 1/6 (een zesde) van die van morfine.

Pediatrische patiënten

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2.000 pediatrie patiënten met een leeftijd gaande van pasgeboren tot en met 17 jaar oud. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies zijn onder andere pijn na operatie (vooral abdominaal), na chirurgische tandextracties, na botbreuken, brandwonden en trauma's evenals andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk analgetische behandeling vereisen gedurende minstens 7 dagen.

Voor enkelvoudige doses tot 2 mg/kg of meervoudige doses tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400 mg per dag) werd de werkzaamheid van tramadolhydrochloride 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

Absorptie

Meer dan 90% van tramadol wordt na orale toediening geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biobeschikbaarheid is ongeveer 70%, ongeacht gelijktijdige inname van voedsel. Het verschil tussen geabsorbeerde en niet gemetaboliseerde, beschikbare tramadol is waarschijnlijk het gevolg van het lage *firstpass*-effect. Het *firstpass*-effect na orale toediening bedraagt maximaal 30%.

Na toediening van een tablet tramadolhydrochloride 100 mg met verlengde afgifte wordt de piekplasmaconcentratie $C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml bereikt na 4,9 uur; na toediening van een tablet tramadolhydrochloride 200 mg met verlengde afgifte wordt de $C_{\max} 260 \pm 62$ ng/ml bereikt na 4,8 uur.

Distributie

Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière. Zeer kleine hoeveelheden van de stof en zijn O-desmethyl derivaat worden aangetroffen in de moedermelk (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

Biotransformatie

Bij mensen wordt tramadol voornamelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylatie en conjugatie van de O-demethylatieproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er zijn aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de andere metabolieten.

Tot dusver zijn in de urine 11 metabolieten teruggevonden. Dierenexperimenten tonen aan dat O-desmethyltramadol een factor 2-4 sterker is dan de moedermolecule. De halfwaardetijd $T_{1/2,B}$ (6 gezonde vrijwilligers) is 7,9 uur (bereik 5,4 tot 9,6 uur) en ongeveer die van tramadol.

De inhibitie van een of beide typen isozymen CYP3A4 en CYP2D6, betrokken bij de biotransformatie van tramadol, kan de plasmaconcentratie van tramadol of de actieve metaboliet beïnvloeden.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2,B}$) is ongeveer 6 uur, ongeacht de wijze van toediening. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de halfwaardetijd ongeveer met een factor 1,4 toenemen.

Tramadol en de metabolieten worden bijna volledig uitgescheiden via de nieren. Cumulatieve uitscheiding via de urine beslaat 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. In het geval van een verminderde nier- of leverfunctie kan de halfwaardetijd enigszins verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose zijn halfwaardetijden van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en $18,5 \pm 9,4$ uur (O-demethyltramadol), en in extreme gevallen van respectievelijk 22,3 uur en 36 uur bepaald. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min) waren de waarden $11 \pm 3,2$ uur en $16,9 \pm 3$ uur, en in extreme gevallen respectievelijk 19,5 en 43,2 uur.

Lineariteit

Tramadolhydrochloride heeft een lineair farmacokinetisch profiel binnen het therapeutische dosisbereik.

Het verband tussen de serumconcentraties en het analgetische effect is dosisafhankelijk, maar varieert aanzienlijk in geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100 ng/ml tot 300 ng/ml is gewoonlijk doeltreffend.

Pediatrische patiënten

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 bij volwassenen, wanneer een aangepaste dosis werd gegeven per lichaamsgewicht, maar met een hogere tussenproefpersoon variabiliteit 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 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 bij kinderen tot 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6-26 weken aan ratten en honden, en orale toediening gedurende 12 maanden aan honden, werd geen bewijs voor door de stof veroorzaakte veranderingen gevonden in klinisch-chemisch en histologisch onderzoek. Verschijnselen van het centrale zenuwstelsel traden alleen op na toediening van hoge doses die aanzienlijk boven het therapeutische bereik lagen: rusteloosheid, salivatie, convulsies en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden tolereerden orale doses van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht, en honden rectale doses van 20 mg/kg lichaamsgewicht zonder enige reactie.

Bij ratten veroorzaakten tramadoldoses vanaf 50 mg/kg/dag en hoger toxische effecten bij moederdieren en een verhoogde mortaliteit bij neonaten. Bij de nakomelingen trad retardatie op in de vorm van ossificatiestoornissen en vertraagde opening van de vagina en ogen. De mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waren niet beïnvloed. Bij konijnen werden er toxische effecten gezien bij moederdieren bij doses vanaf 125 mg/kg/en hoger en skeletafwijkingen bij de nakomelingen.

In sommige *in-vitro* testsystemen werd bewijs gevonden voor mutagene effecten. Uit *in vivo* onderzoek bleken dergelijke effecten niet. Op basis van de tot op heden vergaarde informatie kan tramadol geïnclassificeerd worden als niet-mutageen.

Bij ratten en muizen is onderzoek gedaan naar het carcinogene potentieel van tramadol. Het onderzoek bij ratten liet geen bewijs zien voor enige stofgerelateerde toename in de incidentie van tumoren. In het onderzoek bij muizen werd een toegenomen incidentie gezien van leverceladenomen bij mannelijke dieren (een dosisafhankelijke, niet-significante toename vanaf 15 mg/kg en hoger) en een toename in longtumoren bij vrouwelijke dieren in alle dosisgroepen (significante, maar niet dosisafhankelijk).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Maïszetmeel
Povidon K 25
Gehydrogeneerde ricinusolie
Colloïdaal watervrij silica

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PP/aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 of 100x1 tabletten met verlengde afgifte

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE296651

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2007

Datum van laatste verlenging: 13 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024