

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol EG 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 100,00 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 0,9 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, ronde tablet voor oraal gebruik met aan de ene zijde ‘T’ gedrukt en aan de andere zijde een breukstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van matige tot ernstige pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient te 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 gebruikt. De totale dagdosis van 400 mg tramadolhydrochloride mag niet worden overschreden, tenzij in uitzonderlijke klinische omstandigheden.

Tenzij anders voorgeschreven, moet Tramadol EG als volgt worden toegediend:

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

Acute pijn

Een initiële dosis van 100 mg is gewoonlijk noodzakelijk, gevolgd door doses van 50 of 100 mg, niet frequenter dan om de 4 uur en met aanpassing van de therapieduur aan de klinische nood.

Pijn geassocieerd met chronische condities

Dien 50 mg toe als startdosis en pas dan aan naargelang de ernst van de pijn. De noodzaak van een continue behandeling moet op geregelde tijdstippen herzien worden aangezien ontwenningverschijnselen en afhankelijkheid gerapporteerd werden (zie rubriek 4.4).

Een totale orale dosis van 400 mg per dag mag niet overschreden worden tenzij in speciale klinische omstandigheden.

Bejaarde patiënten

Bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom dient, indien nodig, het doseringsinterval te worden verlengd afhankelijk van de noden van de patiënt.

Nierinsufficiëntie/dialyse en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol verlengd. Bij deze patiënten dient een verlenging van de doseringsintervallen voorzichtig te worden overwogen afhankelijk van de noden van de patiënt.

Pediaterische patiënten

Niet aangeraden voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol EG 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 ontweningsverschijnselen 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 is tegenaangewezen:

- bij een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- bij acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden of andere psychotrope stoffen,
- bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden of tijdens de voorbije 14 dagen behandeld werden met MAO-inhibitoren (zie rubriek 4.5),
- bij patiënten die lijden aan epilepsie die niet voldoende onder controle is met medicatie,
- voor gebruik als behandeling voor narcotica-ontwenning.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij therapeutische doses werden ontweningsverschijnselen waargenomen met een frequentie van 1 op 8000. Gevallen van afhankelijkheid en misbruik zijn minder frequent. Als gevolg van de mogelijkheid tot ontweningsverschijnselen, afhankelijkheid en misbruik dient de klinische noodzaak van een continue behandeling regelmatig herzien te worden.

Tramadol mag uitsluitend met bijzondere voorzorg gebruikt worden bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden en bij patiënten die het slachtoffer zijn van een craniaal trauma, een shock, een bewustzijnsvermindering zonder duidelijke oorzaak, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie of een verhoogde intracraniale druk.

Er werden convulsies gerapporteerd bij patiënten die tramadol kregen in de aanbevolen dosissen. Het risico op convulsies kan verhoogd zijn als de dosissen tramadol de bovengrens van de aanbevolen dagelijkse dosis (400 mg) overschrijden. Tramadol kan daarenboven het risico op convulsies verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die de convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5). Epileptische patiënten of patiënten die convulsies kunnen vertonen, mogen uitsluitend in dringende omstandigheden behandeld worden met tramadol.

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

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramadol EG, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tramadol EG 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 [productnaam] 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 EG 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 herhaalrecept). 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.

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

Tramadol is niet geschikt als substitutiebehandeling bij opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïd-agonist is, kan tramadol de ontwenningssymptomen van morfine niet onderdrukken.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Bijnierinsufficiëntie

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

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:

<u>Populatie</u>	<u>Prevalentiepercentage</u>
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.

Tramadol EG bevat lactosemonohydraat

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

Tramadol EG bevat natrium.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol mag niet gecombineerd worden met MAO-remmers (zie rubriek 4.3). Bij patiënten behandeld met MAO-remmers tijdens de laatste 14 dagen voor het gebruik van het opioïde pethidine, werden levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en de cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-remmers tijdens de behandeling met tramadol kunnen niet uitgesloten worden.

Gelijktijdige toediening van tramadol met andere geneesmiddelen die een centraal deprimerende werking hebben, alsook alcohol, kan de effecten op het CZS versterken (zie rubriek 4.8).

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

De resultaten van farmacokinetische studies hebben tot nu toe aangetoond dat het weinig waarschijnlijk is dat bij gelijktijdige of vroegere toediening van cimetidine (enzymremmer) klinisch belangrijke interacties zullen optreden. De gelijktijdige of vroegere toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan de analgetische effecten verminderen en de werkingsduur verkorten.

Tramadol kan convulsies opwekken en het risico verhogen op convulsies veroorzaakt door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Er is een theoretische mogelijkheid dat tramadol een interactie vertoont met lithium gezien hun respectievelijk werkingsmechanisme.

In zeldzame gevallen werden bij een gelijktijdige toediening van digoxine toxiciteitstekens zoals misselijkheid, braken en cardiale arrhythmieën waargenomen.

Gelijktijdige toediening van ritonavir kan de concentratie van tramadol in het serum verhogen, wat kan leiden tot toxiciteit van tramadol (extreme sedatie en respiratoire depressie) zodat de dosis van tramadol moet gereduceerd worden.

De combinatie van gemengde agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) en tramadol wordt niet aanbevolen aangezien het theoretisch mogelijk is dat het analgetische effect van een pure agonist verminderd wordt onder deze omstandigheden.

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 leiden tot serotoninetoxiciteit. Een serotoninesyndroom is waarschijnlijk wanneer één van de volgende symptomen waargenomen wordt:

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

Stopzetting van de serotonerge geneesmiddelen leidt gewoonlijk tot een snelle verbetering. De behandeling hangt af van het type en de ernst van de symptomen.

Ten gevolge van rapporten van toegenomen INR met serieuze bloedingen en ecchymosen bij sommige patiënten is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van tramadol met coumarinederivaten (bijv. warfarine).

Andere actieve bestanddelen, die erom bekend staan CYP3A4 te inhiberen zoals ketoconazol en erythromycine, zouden het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-gedemethyleerde metaboliet kunnen inhiberen. Het klinisch belang van een dergelijke interactie werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.8).

In een beperkt aantal studies verhoogde het pre- of postoperatieve gebruik van de anti-emetische 5-HT3 antagonist ondansetron, de nood aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Studies in dieren toonden reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3) voor wat betreft vertraagde foetale ontwikkeling en foetale toxiciteit. Er werden geen teratogene effecten waargenomen. Tramadol gaat door de placentabarrière. Men beschikt over onvoldoende bewijzen in verband met de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom mag tramadol niet gebruikt worden door zwangere vrouwen.

Als tramadol wordt toegediend voor of tijdens de bevalling, heeft het geen invloed op de uteruscontractiliteit. De toediening van tramadol kan bij pasgeborenen aanleiding geven tot wijzigingen van de respiratoire frequentie, wat over het algemeen klinisch niet relevant is. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot ontwenningssymptomen bij de pasgeborene.

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-marketing bewakingsgegevens suggereren geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid. Dierstudies hebben geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid aangetoond.

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

Zelfs indien het wordt ingenomen volgens de richtlijnen, kan tramadol bijwerkingen zoals slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en bijgevolg de reacties verstoren van personen die voertuigen besturen of machines bedienen. Dit geldt in het bijzonder in geval van associatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.

Tramadol kan een aanzienlijke invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, omdat het de functies van het centraal zenuwstelsel nadelig kan beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Dit kan vooral verwacht worden bij het begin van de behandeling, wanneer er wijzigingen gebeuren aan de dosering alsook in verband met het gebruik van alcohol of andere centraal werkende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten gewaarschuwd worden of al dan niet rijden of het gebruik van machines geoorloofd is.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn nausea en duizeligheid. Beide treden op bij meer dan 10% van de patiënten.

In deze rubriek zijn de bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Hartaandoeningen

Soms: cardiovasculaire regulatie (palpataties, tachycardie). Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden bij intraveneuze toediening en bij patiënten die onderhevig zijn aan fysieke stress.

Zelden: bradycardie

Onderzoeken

Zelden: bloeddrukstijging

Bloedvataandoeningen

Soms: cardiovasculaire regulatie (posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden na een intraveneuze toediening en bij patiënten die onderhevig zijn aan fysieke stress.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: wijzigingen in de eetlust

Niet bekend: hypoglycemie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: respiratoire depressie, dyspnoe

Er kan een respiratoire depressie optreden, als de aanbevolen dosissen aanzienlijk overtroffen worden en als er gelijktijdig andere geneesmiddelen met een centraal deprimerende werking toegediend worden (zie rubriek 4.5).

Een verergering van astma werd gerapporteerd.

Niet bekend: hik

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Zelden: spraakstoornissen, paresthesiën, tremor, epileptiforme convulsies, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.

Convulsies traden vooral op na de toediening van hoge dosissen tramadol of na een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Psychische stoornissen

Zelden: hallucinaties, verwarde toestand, slaapstoornissen, delirium*, angst en nachtmerries.

Men kan na de toediening van tramadol ook psychische bijwerkingen waarnemen die per individu verschillen in intensiteit en aard (afhankelijk van persoonlijkheid en duur van de behandeling). Deze bijwerkingen omvatten stemmingsstoornissen (gewoonlijk euforische stemming, occasioneel dysforie), wijzigingen in de activiteit (gewoonlijk een afname van de activiteit, occasioneel een toename) en wijzigingen in de cognitieve en sensorische capaciteiten (bijvoorbeeld, in verband met het beslissingsgedrag, perceptiestoornissen). Er kan een geneesmiddelenafhankelijkheid optreden.

Ontwenningssymptomen, analoog aan deze die optreden tijdens een opiaatontwenning, kunnen optreden als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, insomnie, hyperkinesie, bevingen en gastrointestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden werden gezien bij het stoppen van tramadol zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesiën, oorsuizingen en ongewone CZS symptomen (vbn: verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

Drugverslaving

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

Oogaandoeningen

Zelden: miosis*, mydriasis*, wazig zicht

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea

Vaak: constipatie, droge mond, braken

Soms: kokhalzen, gastro-intestinaal ongemak (zware maag, opgezwollen gevoel), diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: hyperhidrose

Soms: huidreacties (bijv. pruritus, rash, urticaria)

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zelden: motorische zwakte

Lever- en galaandoeningen

In enkel geïsoleerde gevallen, werd er een stijging van de leverenzymwaarden gerapporteerd tijdens het therapeutisch gebruik van tramadol.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: mictiestoornissen (dysurie en urineretentie)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties (bijvoorbeeld dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: moeheid

* Deze bijwerkingen werden spontaan gerapporteerd tijdens post-marketing surveillance en werden niet waargenomen in klinische studies. De frequentie werd berekend door de volgende regel te volgen: de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de frequentie is kleiner of gelijk aan $3/X$, waarbij X gelijk is aan 19395, het aantal patiënten blootgesteld tijdens klinische en epidemiologische studies.

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 - www.fagg.be -
Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een intoxicatie met tramadol kan men zich in principe verwachten aan analoge symptomen als die veroorzaakt door andere centraal werkende analgetica (opioïden). Het gaat in het bijzonder om: miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en ademhalingsdepressie die kan evolueren tot ademhalingsstilstand.

Behandeling

De algemene urgentiemaatregelen zijn van toepassing. De luchtwegen openhouden (inhalatie!), de ademhaling en de circulatie onderhouden in functie van de symptomen. Het antidotum in geval van respiratoire depressie is naloxone. In dierexperimenten had naloxone geen effect op de convulsies. In dergelijke gevallen, moet diazepam via intraveneuze weg toegediend worden.

In geval van intoxicatie met orale formulaties, is gastrointestinale decontaminatie met actieve kool of door maagspoeling enkel aanbevolen binnen de 2 uur na de inname van tramadol. Gastrointestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of bij formulaties met verlengde afgifte.

Tramadol wordt in zeer beperkte mate gezuiverd uit het serum door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is een behandeling van een acute intoxicatie door tramadol met behulp van hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt met het oog op een detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere opioïden; ATC-Code: N02AX02

Tramadol is een opioïde analgeticum met centrale werking. Het is een zuivere, niet-selectieve agonist van de μ , δ en κ opioïde receptoren, met een hogere affiniteit voor de μ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot de analgetische effecten zijn de inhibitie van van de neuronale reuptake van noradrenaline en de verhoogde vrijstelling van serotonine.

Tramadol heeft een hoeststillend effect. In tegenstelling tot morfine, hebben analgetische dosissen van tramadol over een breed doseringsinterval, geen respiratoire depressieve effecten. De gastro-intestinale motiliteit is eveneens minder beïnvloed. De effecten op het cardiovasculair systeem hebben de neiging weinig uitgesproken te zijn. De sterkte van tramadol zou 1/10 (een tiende) tot 1/6 (een zesde) zijn van deze 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 pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tramadol vertoont een hoge weefselaffiniteit ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 20%.

Tramadol gaat door de bloed-hersenbarriere en de placentabarriere. Zeer geringe hoeveelheden van het actief bestanddeel en zijn O-gedemethyleerd derivaat worden teruggevonden in de moedermelk (respectievelijk 0,1 % en 0,02 % van de toegediende dosis).

Het eliminatiehalfleven $t_{1/2,\beta}$ bedraagt ongeveer zes uur, onafhankelijk van de toedieningsmodaliteiten. Het kan verlengd zijn met een factor van bijna 1,4 bij bejaarden boven de 75 jaar.

Bij de mens, wordt tramadol vooral gemetaboliseerd door N- en O-demethylering en conjugatie van de producten van de O-demethylering met glucuronzuur. Enkel O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er bestaan aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de andere metabolieten. Er werden tot nu toe elf metabolieten teruggevonden in de urine. Dierexperimenten toonden aan dat O-desmethyltramadol 2 tot 4 maal krachtiger is dan de moedermolecule. Zijn halfleven $t_{1/2,\beta}$ (6 gezonde vrijwilligers) bedraagt 7,9 uur (uitersten van 5,4 tot 9,6 uur) en is ongeveer gelijk aan dit van tramadol.

De inhibitie van één of beide isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol, kan een effect hebben op de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet.

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig uitgescheiden via de nieren. De gecumuleerde urinaire excretie bedraagt 90% van de totale radio-activiteit van de toegediende dosis. In geval van nier- of leverinsufficiëntie, kan het halfleven licht verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose werd een eliminatiehalfleven van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en van $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol) waargenomen, met in een extreem geval een eliminatiehalfleven van respectievelijk 22,3 uur en van 36 uur. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min), bedroeg het eliminatiehalfleven $11 \pm 3,2$ uur en $16,9 \pm 3$ uur en respectievelijk 19,5 uur en van 43,2 uur in een extreem geval.

Tramadol vertoont een lineair farmacokinetisch profiel binnen het therapeutisch doseringsinterval.

Het verband tussen de serumconcentraties en de analgetische effecten is dosisafhankelijk, maar varieert aanzienlijk in geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml is gewoonlijk efficiënt.

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

Na herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 a 26 weken bij ratten en bij honden en na orale toediening gedurende 12 maanden bij honden, toonden de hematologische, biochemische en histologische studies geen enkel bewijs van wijzigingen te wijten aan het actief bestanddeel aan. Centrale nerveuze manifestaties traden enkel op na hoge dosissen, die aanzienlijk hoger lagen dan de therapeutische dosis: rusteloosheid, salivatie, convulsies en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale dosissen van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht en bij honden werden rectale dosissen van 20 mg/kg lichaamsgewicht getolereerd, zonder dat ze abnormale reacties vertoonden.

Bij ratten gaven dosissen tramadol vanaf 50 mg/kg/dag aanleiding tot toxische effecten bij de moederdieren en een toename van de mortaliteit bij de pasgeboren ratten. Bij de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op onder de vorm van ossificatie-stoornissen en verlating van de opening van de vagina en de ogen. Mannelijke en vrouwelijke fertiliteit was niet verstoord. Bij het konijn, toonde men vanaf dosissen van 125 mg/kg toxische effecten aan bij de moeders en skeletafwijkingen bij de nakomelingen.

Men vond in sommige in vitro testen bewijzen voor een mutageen effect. Bij in vivo studies werden deze effecten niet aangetoond. Volgens de ervaring die tot nu toe bekomen werd, kan tramadol als niet mutageen beschouwd worden.

Er werden studies uitgevoerd bij ratten en muizen naar het carcinogeen vermogen van tramadolhydrochloride. De studie bij ratten gaf geen aanwijzingen van een verhoogde tumorincidentie, te wijten aan het actief bestanddeel. In de studie bij muizen, noteerde men een verhoogde frequentie van levercel-adenomen bij de mannelijke dieren (dosisafhankelijke niet-significante toename vanaf 15 mg/kg) en een toegenomen aantal longtumoren bij de vrouwtjes voor alle dosisgroepen (significante toename, maar niet dosisafhankelijk).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 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

Blistersrips bestaande uit 25 micrometer dik zachte aluminium dekfolie en 250 micrometer dik opaak PVC-folie.

Samenvatting van de productkenmerken

Blisterverpakkingen van 10, 30, 60 en 100 tabletten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE216474

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2000

Datum van laatste verlenging: 13 juli 2018

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2024

Datum van herziening van de tekst: 05/2024