

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TRAMAGETIC Once-Daily 150 mg tabletten
TRAMAGETIC Once-Daily 200 mg tabletten
TRAMAGETIC Once-Daily 300 mg tabletten
TRAMAGETIC Once-Daily 400 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TRAMAGETIC Once-Daily tabletten bevatten 150, 200, 300 of 400 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: lactose monohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute en chronische pijn van matige tot ernstige aard, zoals veroorzaakt door operaties, trauma of maligniteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

TRAMAGETIC Once-Daily tabletten moeten met tussenpozen van 24 uur worden ingenomen.

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Aanbevolen wordt om de patiënt geleidelijk in te stellen op hogere doseringen. De maximaal toegestane dosering bedraagt 400 mg per dag. Indien TRAMAGETIC Once-Daily wordt toegepast tegen acute pijn, moet ermee rekening worden gehouden dat het effect later inzet dan van verschillende andere pijnstillers.

Volwassenen en kinderen ouder dan 14 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is één tablet van 150 mg per dag. Als de pijn aanhoudt, moet de dosering worden opgevoerd totdat de pijn gestild wordt.

Oudere patiënten

In de regel is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten (tot 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij oudere patiënten (ouder dan 75 jaar) kan de uitscheiding zijn verlengd. In dat geval dient het doseringsinterval aan de hand van de behoefte van de patiënt te worden verlengd.

Patiënten met nierinsufficiëntie/dialyse en/of leverfunctiestoornis

De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met nier en/of leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt.

Kinderen jonger dan 14 jaar

TRAMAGETIC Once-Daily tabletten worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 14 jaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

TRAMAGETIC Once-Daily tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en er mag niet op worden gekauwd.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere opioïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica of andere centraal werkende stoffen.
- Gelijktijdig gebruik van of gebruik binnen twee weken na gebruik van MAO-remmers.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden indien tramadolhydrochloride wordt gebruikt bij patiënten met hoofdletsel of verhoogde intracranieële druk, ernstige lever- of nierdysfunctie, overmatig bronchussecret, een voorgeschiedenis van epilepsie of verhoogde kans op convulsies, opioïd-afhankelijkheid of neiging tot drugmisbruik, shock of verminderd bewustzijn met onbekende oorzaak. Daarnaast bij patiënten met ernstige ademhalingsdepressie, indien gelijktijdig middelen worden gebruikt die een remmende werking hebben op het centrale zenuwstelsel, of wanneer de aanbevolen dosering aanzienlijk wordt overschreden. In deze situaties kan een vermindering van de longfunctie niet worden uitgesloten. Het stellen van de diagnose bij bijvoorbeeld acute buikletsels kan worden bemoeilijkt.

TRAMAGETIC Once-Daily tabletten zijn niet geschikt als substitutie bij opioïd-afhankelijkheid. Hoewel tramadolhydrochloride een opioïd-agonist is, kan het de ontweningsverschijnselen na langdurig gebruik van morfine niet onderdrukken.

Er kunnen tolerantie, psychische en lichamelijke afhankelijkheid optreden, vooral na langdurig gebruik.

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

Epileptische aanvallen zijn gerapporteerd bij therapeutische doses en het risico kan verhoogd zijn bij doses die de gebruikelijke bovenste limiet voor de dagdosering overschrijden. Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie of diegene die een verhoogde kans hebben op convulsies dienen alleen behandeld te worden met tramadol als daartoe een duidelijke noodzaak bestaat.

Het risico op epileptische aanvallen kan verhoogd zijn bij patiënten die naast tramadol medicijnen nemen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen. (Zie 4.5)

Opioïden, zoals tramadolhydrochloride, kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of

-gonadale as beïnvloeden. Zo is er een toename van prolactinespiegel en een afname van de cortisol- en testosteronspiegels. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden.

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%

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.

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.

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen
Gelijktijdig gebruik van TRAMAGETIC Once-Daily met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten TRAMAGETIC Once-Daily gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

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 dosisesescalaties.

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.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ten aanzien van interacties met bèta-blokkers ontbreken gegevens. Er zijn enkele geïsoleerde gevallen van interactie met cumarine-anticoagulantia die resulteerden in een verhoging van de INR. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de start van de behandeling met tramadol bij patiënten die anticoagulantia gebruiken.

Bij gelijktijdig gebruik van tramadolhydrochloride met anaesthetica en andere centraal depressieve stoffen, waaronder alcohol, kan de remmende werking op het centraal zenuwstelsel worden versterkt waardoor eventuele bijwerkingen kunnen verergeren.

Cimetidine geeft een geringe verlenging van de halfwaardetijd, welke klinisch niet relevant is. Carbamazepine kan de serumspiegels van tramadol en zijn werkzame metaboliet zodanig verlagen dat de werking minder of korter van duur wordt.

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine-heropname remmers (SNRIs), tricyclische antidepressiva, anti-psychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine heropname remmers

(SNRIs), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden met geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over gebruik van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Tramadol passeert de placenta. Het gebruik van tramadol gedurende de zwangerschap kan leiden tot het neonataal geneesmiddelontwenningssyndroom. Bij gebruik tijdens/vlak voor de bevalling kan een verandering in de ademhalingsfrequentie optreden bij de pasgeborene. Tijdens dierproeven werden alleen embryotoxische effecten waargenomen bij maternaal toxische doseringen (zie rubriek 5.3). Het gebruik van TRAMAGETIC Once-Daily tabletten tijdens de zwangerschap wordt afgeraden, tenzij het strikt noodzakelijk is.

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

In dierstudies zijn geen effecten van tramadol op de vruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de mens.

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

Tramadolhydrochloride kan sufheid en duizeligheid veroorzaken, hetgeen versterkt kan worden door alcohol en andere centraal dempende stoffen. Hierdoor kunnen TRAMAGETIC Once-Daily tabletten de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken nadelig beïnvloeden. Als één van deze verschijnselen bij u optreedt, mag u niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid, beiden in meer dan 10% van de patiënten voorkomend.

Gevonden bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende frequenties: 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).

Immuunsysteemaandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemie

Psychiatrische stoornissen

Zelden: hallucinaties, verwardheid, slaapstoornissen, angst en nachtmerries. Afhankelijkheid kan optreden.

Psychische bijwerkingen na gebruik van tramadol kunnen optreden, deze variëren wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naar gelang persoonlijkheid en duur van de medicatie). Daaronder vallen stemmingsveranderingen (meestal vrolijke stemming, soms dysforie), veranderingen in de activiteit (meestal vermindering, soms stijging) en veranderingen in cognitieve en sensorische capaciteiten (bijvoorbeeld vermogen om beslissingen te nemen, waarnemingsstoornissen).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Zelden: veranderingen van eetlust, paresthesieën, tremor, respiratoire depressie, convulsies van epileptische aard, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope

Zeer zelden: ataxie, vertigo

Niet bekend: serotoninesyndroom

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

Convulsies van epileptische aard traden voornamelijk op na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulaten verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Oogaandoeningen

Zelden: wazig zien

Hartaandoeningen

Soms: cardiovasculaire regulatie (palpitatie, tachycardie, orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneus gebruik en bij patiënten die onder lichamelijke stress staan.

Zelden: bradycardie, toename bloeddruk

Zeer zelden: ischemie van het hart, abnormale electrocardiogrammen

Bloedvataandoeningen

Vaak: vasodilatatie (door verhoogde serotoninespiegels)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspnoe

Zeer zelden: ademhalingsdepressie en uiteindelijk longoedeem

Niet bekend: verslechtering van astma, hik

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, droge mond, obstipatie

Soms: braakneigingen, gastrointestinale irritaties (bijvoorbeeld druk op de maag, gevoel van volheid), diarree

Zeer zelden: veranderingen in smaak

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: toenames van leverenzymwaarden

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: diaforese

Soms: erythema, huidreacties (bijvoorbeeld pruritus, huiduitslag, urticaria)

Zeer zelden: Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: motorische slapte

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: mictiestoornissen (moeite met urinelozing, dysurie en urineretentie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: asthenie

Vaak: vermoeidheid

Niet bekend: neonataal geneesmiddelontwenningssyndroom

Symptomen welke optreden bij ontwenning, vergelijkbaar met ontwenningssymptomen bij opiaten, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinese, trillen, en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen welke zeer zelden zijn waargenomen bij beëindiging van tramadolgebruik zijn: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij overdosering met tramadol kunnen depressie van het centrale zenuwstelsel met bewustzijnsdaling tot coma, ademhalingsdepressie of een onregelmatig ademhalingspatroon optreden. Serotoninesyndroom werd ook gemeld. Verder komen voor: miosis, brady- of tachycardie, hyper- of hypotensie tot shock, hypothermie en effecten op het maag-darmkanaal zoals misselijkheid, braken en obstipatie. Ook kunnen duizeligheid, verwardheid, agitatie en apathie tot lethargie ontstaan. Convulsies ontwikkelen zich vooral bij kinderen. Longoedeem kan voorkomen.

Behandeling

Na ingestie kan men overwegen te laten braken bij een ernstige intoxicatie. De toediening van geactiveerde kool kan worden overwogen, hierbij moet men letten op de aanwezigheid van darmperistaltiek. Maagspoelen kan zinvol zijn, indien snel (binnen 1 uur) na overdosering.

Darmlavage kan worden toegepast bij retard- en slow release preparaten.

Tramadol wordt met hemodialyse of hemofiltratie slechts in geringe mate uit het lichaam verwijderd, derhalve is het uitvoeren van hemodialyse niet zinvol.

De effecten van tramadol op de opioïdreceptoren kunnen worden tegengegaan door het toedienen van naloxon. De behandeling van het serotonine syndroom bestaat in eerste instantie uit ondersteunende therapie, waaronder zonodig externe koeling bij hyperthermie, sedatie met benzodiazepinen voor de behandeling van neuromusculaire stoornissen en agitatie, en intubatie. Verder symptomatisch behandelen van met name ademhalingsdepressie, hypotensie, hypothermie, convulsies en longoedeem.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, andere opioïden, ATC code: N02AX02

Tramadolhydrochloride is een centraal werkend analgeticum dat effectief is tegen matige tot ernstige acute en chronische pijn. Tramadolhydrochloride bestaat uit twee enantiomeren. De (+)-isomeer is voornamelijk actief als opiaat met een relatief preferentiële affiniteit voor de μ -opiaatreceptor (20 x hogere affiniteit dan de (-)-isomeer). Ook de (+)-desmethylmetaboliet zal zeker bijdragen aan de werking als opiaat. De metaboliet heeft in vivo een 6 x sterkere affiniteit voor de μ -receptor dan tramadol. In vitro is deze affiniteit 170 x sterker.

De (-)-isomeer is actief als remmer van de noradrenaline-heropname en potentieert de analgetische werking van de (+)-isomeer. De bijdrage van de stimulatie van de serotonine-vrijzetting wordt gering geacht.

Tramadolhydrochloride heeft een analgetisch en antitussief effect. In tegenstelling tot morfine is onderdrukking van de ademhaling een effect dat nauwelijks wordt waargenomen bij therapeutische doseringen. Ook de invloed op de gastro-intestinale motiliteit en op het cardiovasculaire systeem is gering bij deze doseringen.

Pediatrische patiënten

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies bij meer dan 2000 pediatrische patiënten in de leeftijd variërend van neonaat tot 17 jaar. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies waren pijn na chirurgie (met name abdominaal), na chirurgische tand extracties, door fracturen, brandwonden en trauma's en andere pijnlijke aandoeningen waarvoor pijnbehandeling gedurende minimaal 7 dagen nodig is.

Bij enkelvoudige dosissen tot 2 mg/kg of herhaalde dosissen tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400 mg per dag) was de effectiviteit van tramadol superieur in vergelijking met placebo, en superieur of gelijkwaardig in vergelijking met paracetamol, nalbufine, pethidine of lage doseringen morfine. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was voor pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar vergelijkbaar met dat voor volwassenen (zie rubriek 4.2).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van TRAMAGETIC Once-Daily wordt tramadol bijna volledig geabsorbeerd. Door de gereguleerde afgifte wordt de absorptiefase verlengd, waardoor de piekplasmaconcentratie (ca. 200 ng/ml na toediening van 200 mg) na ongeveer 6 uur wordt bereikt, in plaats van ongeveer 2 uur bij formuleringen met normale afgifte (ca. 280 ng/ml na toediening van 100 mg als oplossing). De absolute biologische beschikbaarheid is 60 - 95%. C_{max} en AUC nemen dosis-proportioneel toe over een dosISRANGE van 150 - 400 mg.

Na meervoudige dosering van TRAMAGETIC Once-Daily worden in steady state gelijke fluctuaties van de plasmaspiegels gevonden t.o.v capsules met normale afgifte.

Distributie

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit met een schijnbaar verdelingsvolume van 306 ± 52 liter na orale toediening. De eiwitbinding bedraagt 20%. Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta. De uitscheiding van tramadol of de metabolieten in de moedermelk is gering.

Biotransformatie

Ongeveer 85% van het tramadol wordt gemetaboliseerd in de lever door N- en O-demethylering. De farmacologische actieve O-desmethyl-metabolieten worden vervolgens geglucuronideerd.

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.

Eliminatie

Tramadol en de metabolieten worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden, waarvan ongeveer 10% als onveranderd farmacon. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van tramadol uit formuleringen met normale afgifte bedraagt ongeveer 6 uur, zowel in jonge vrijwilligers als in oudere patiënten. De (schijnbare) eliminatiehalfwaardetijd uit TRAMAGETIC Once-Daily bedraagt ongeveer 16 uur.

Farmacokinetiek in speciale (patiënten)groepen

De eliminatiehalfwaardetijd van tramadol uit formuleringen met normale afgifte is verdubbeld in patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Voor TRAMAGETIC Once-Daily is echter geen toename te verwachten van de (schijnbare) eliminatiehalfwaardetijd.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en herhaalde dosissen oraal toegediend bij proefpersonen van 1 jaar tot 16 jaar bleek over het algemeen vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen wanneer de dosis werd gecorrigeerd per lichaamsgewicht, maar met een hogere variabiliteit tussen proefpersonen bij kinderen van 8 jaar of jonger.

Bij kinderen met een leeftijd jonger dan 1 jaar is de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar niet volledig gekarakteriseerd. Informatie uit studies waarbij deze leeftijdsgroep is geïnccludeerd, geeft aan dat de snelheid van O-desmethyltramadol vorming via CYP2D6 voortdurend toeneemt bij neonaten. Bij een leeftijd van 1 jaar wordt aangenomen dat volwassen niveau van CYP2D6 activiteit is bereikt. Bovendien kunnen immature glucuronidatie systemen en immature nierfunctie resulteren in langzame eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies ten aanzien van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel is geen bijzonder nadelig effect voor de mens gebleken.

Studies in ratten en konijnen lieten geen teratogeen effect zien. Embryotoxiciteit is echter wel aangetoond in de vorm van vertraagde ossificatie. Vruchtbaarheid, mate van reproductie en ontwikkeling van het nageslacht waren onveranderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Verzadigde plantaardige olie BP
Talk Ph. Eur. (E553b)
Magnesiumstearaat Ph. Eur. (E572)
Lactose monohydraat Ph. Eur.
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000 Ph. Eur.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3. Houdbaarheid

Drie jaar.

De uiterste gebruiksdatum staat vermeld op de doos, de etiketten en de doordrukstrip na de aanduiding “niet te gebruiken na” of “EXP”.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking beneden 30°C.
Buiten het bereik van kinderen houden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

- 1) PVC doordrukstrips met aluminiumfolie aan de onderzijde.
- 2) Polypropyleen potjes met polyethyleen deksels.

Verpakkingen met 10, 30 en 60 tabletten.

Tramagetic Once-Daily 200 mg en 300 mg tabletten zijn beschikbaar in E.A.V.-verpakkingen met 50 tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomst lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Leusderend 24
3832 RC Leusden

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

TRAMAGETIC Once-Daily 150 mg tabletten	RVG 22232
TRAMAGETIC Once-Daily 200 tabletten	RVG 22233
TRAMAGETIC Once-Daily 300 tabletten	RVG 22234
TRAMAGETIC Once-Daily 400 mg tabletten	RVG 22235

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

31 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 15 juli 2021.