

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol Krka 100 mg tabletten met verlengde afgifte
Tramadol Krka 150 mg tabletten met verlengde afgifte
Tramadol Krka 200 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg tramadolhydrochloride.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 150 mg tramadolhydrochloride.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

	100 mg tabletten met verlengde afgifte	150 mg tabletten met verlengde afgifte	200 mg tabletten met verlengde afgifte
Lactose	2,38 mg	2,37 mg	2,34 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Tramadol Krka 100 mg tabletten met verlengde afgifte:

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten gemarkeerd met T1 aan één kant van de tablet.
Diameter van de tablet: ongeveer 10 mm.

Tramadol Krka 150 mg tabletten met verlengde afgifte:

Lichtoranjeroze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten gemarkeerd met T2 aan één kant van de tablet. Diameter van de tablet: ongeveer 10 mm.

Tramadol Krka 200 mg tabletten met verlengde afgifte:

Gebroken roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten gemarkeerd met T3 aan één kant van de tablet. Diameter van de tablet: ongeveer 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn.

Tramadol Krka is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet worden aangepast volgens de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van elke patiënt afzonderlijk. Over het algemeen moet de laagste effectieve pijnstillende dosering worden gekozen. De totale dagdosering van 400 mg werkzame stof mag niet worden overschreden, tenzij in

PI_Text073261 _1	- Updated:	Page 2 of 16
---------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

speciale omstandigheden.

Tenzij anders voorgeschreven moet Tramadol Krka als volgt worden toegediend:

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar:

De gebruikelijke startdosering is 50-100 mg tramadolhydrochloride tweemaal per dag, 's morgens en 's avonds. Als een lagere startdosering dan 100 mg vereist is, moet een ander product op basis van tramadolhydrochloride worden gebruikt. Als de pijnstilling onvoldoende is, mag de dosering worden verhoogd tot 150 mg of 200 mg tramadolhydrochloride tweemaal per dag (zie rubriek 5.1).

Kinderen

Tramadol Krka is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Geriatrische patiënten

Een aanpassing van de dosering is gewoonlijk niet nodig bij patiënten tot de leeftijd van 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom moet het toedieningsinterval zo nodig worden verlengd volgens de behoeften 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 toedieningsinterval zorgvuldig worden overwogen naargelang van de behoeften van de patiënt. In geval van ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie wordt Tramadol Krka tabletten met verlengde afgifte niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen (en mogen niet worden gedeeld of gekauwd) met voldoende vloeistof, ongeacht de maaltijden.

Duur van toediening

Tramadol mag onder geen beding langer dan absoluut noodzakelijk worden toegediend. Als een langdurige pijnstilling met tramadol noodzakelijk is gezien de aard en de ernst van de ziekte, is een zorgvuldige en regelmatige controle vereist (zo nodig met onderbrekingen van de behandeling), om na te gaan of en in welke mate verdere behandeling noodzakelijk is.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol Krka 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 Krka is gecontra-indiceerd:

- Bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 3 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Bij een acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, pijnstillers, opiaten of psychotrope farmaca
- Bij patiënten die MAO-remmers krijgen of die minder dan 14 dagen geleden MAO-remmers hebben ingenomen (zie rubriek 4.5),
- Bij patiënten met epilepsie die niet goed onder controle zijn met de behandeling,
- Voor gebruik bij ontwenning van narcotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol mag enkel met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij opiaatafhankelijke patiënten, patiënten met een hoofdletsel, shock, een bewustzijnsvermindering van onduidelijke oorsprong, afwijkingen van het ademhalingscentrum of van de respiratoire functie, of een verhoogde intracraniale druk.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opiaten, mag tramadol enkel worden gebruikt met de nodige voorzichtigheid.

Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die tramadol kregen in de aanbevolen dosering. Het risico kan toenemen als de dosering van tramadol de aanbevolen maximale dosering (400 mg per dag) overschrijdt. Bovendien kan tramadol het risico op epilepsie verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die de epilepsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of patiënten die vatbaar zijn voor epilepsieaanvallen, mogen enkel met tramadol worden behandeld als daar voldoende redenen toe zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ademhalingsdepressie, bij concomitante toediening van andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken (zie rubriek 4.5), of als de aanbevolen dosering significant wordt overschreden (zie rubriek 4.9), aangezien de mogelijkheid van een ademhalingsdepressie in die situaties niet kan worden uitgesloten.

Serotoninesyndroom

Serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, werd gemeld bij patiënten die tramadol alleen of in combinatie met andere serotonerge middelen toegediend kregen (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisescalaties.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen. Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden 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

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 4 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

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

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

Tramadol is niet geschikt als vervangingsmiddel bij opiaatverslaafde patiënten. Hoewel tramadol een opioïde agonist is, kan het geen morfineontwenningssymptomen onderdrukken.

Concomitant gebruik van tramadol en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien die risico's moet concomitante toediening samen met die sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten bij wie alternatieve therapeutische opties niet mogelijk zijn. Als wordt beslist om tramadol voor te schrijven tegelijk met sedatieve geneesmiddelen, moet de laagste effectieve dosering worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden.

De patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dat verband verdient het stellig aanbeveling de patiënten en hun hulpverleners aan te raden goed op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

Als een patiënt geen verdere behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosering geleidelijk te verlagen, om ontwenningssymptomen te voorkomen.

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het enzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dat enzym heeft of dat enzym helemaal niet heeft, zal misschien geen toereikend pijnstillend effect worden verkregen. Volgens ramingen vertoont tot 7% van de blanke populatie zo'n deficiëntie. Maar als de patiënt een ultrasnelle metaboliseerder is, is er een risico op optreden van bijwerkingen van opiaattoxiciteit, zelfs in de doseringen die gewoonlijk worden voorgeschreven.

Algemene symptomen van opiaattoxiciteit zijn verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, nauwe pupillen, nausea, braken, constipatie en geen eetlust. In ernstige gevallen kunnen er symptomen van circulatoire en respiratoire depressie optreden, die levensbedreigend kunnen zijn en zeer zelden fataal aflopen. De prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties wordt als volgt geraamd:

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 5 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Populatie	Prevalentie in %
Afrikanen/Ethiopiërs	29%
Afro-Amerikanen	3,4% tot 6,5%
Aziaten	1,2% tot 2%
Blanken	3,6% tot 6,5%
Grieken	6,0%
Hongaren	1,9%
Noord-Europeanen	1% tot 2%

Postoperatief gebruik bij kinderen

In de literatuur zijn gevallen gepubliceerd van postoperatieve toediening van tramadol aan kinderen na een tonsillectomie en/of adenoïdectomie wegens obstructieve slaapapneu, die zelden hebben geleid tot levensbedreigende bijwerkingen. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij toediening van tramadol aan kinderen voor verlichting van postoperatieve pijn, en dat zou gepaard moeten gaan met een nauwgezette controle op symptomen van opiaattoxiciteit, waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een gecompromitteerde ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen bij wie de ademhalingsfunctie gecompromitteerd zou kunnen zijn, bijv. kinderen met een neuromusculaire aandoening, ernstige cardiale of respiratoire problemen, een bovensteluchtweg- of longinfectie, een polytrauma of na een grote chirurgische procedure. Die factoren kunnen de symptomen van opiaattoxiciteit verergeren.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij patiënten die werden behandeld met MAO-remmers minder dan 14 dagen voor het gebruik van het opiaat pethidine, zijn levensbedreigende interacties met het centrale zenuwstelsel, de respiratoire en cardiovasculaire functie waargenomen. Dergelijke interacties met MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten bij behandeling met Tramadol Krka.

Concomitante toediening van tramadol en andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, of alcohol, kunnen de effecten op het CZS potentiëren (zie rubriek 4.8).

De farmacokinetische onderzoeken tot nog toe hebben aangetoond dat klinisch relevante interacties onwaarschijnlijk zijn bij concomitante of eerdere toediening van cimetidine (een enzymremmer). Gelijktijdige of eerdere toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan het pijnstillende effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

Concomitant gebruik van opiaten en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, gezien het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosering en de duur van concomitant gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

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

Tramadol kan convulsies veroorzaken en het convulsieopwekkende potentieel van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's),

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 6 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere epilepsiedrempel-verlagende geneesmiddelen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) verhogen.

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

Na stopzetting van de serotoninerge geneesmiddelen zal de toestand gewoonlijk snel verbeteren. De behandeling hangt af van het type en de ernst van de symptomen.

Voorzichtigheid is geboden bij concomitante behandeling van tramadol en coumarinederivaten (bijv. warfarine), gezien meldingen van verhoogde INR met ernstige bloeding en ecchymosen bij sommige patiënten.

Andere werkzame stoffen die CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erytromycine, zouden het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-demethylmetaboliet kunnen remmen. Het klinische belang van die interactie is niet onderzocht (zie rubriek 4.8).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In dierexperimenteel onderzoek hadden zeer hoge doseringen effecten op de orgaanontwikkeling, de verbening en de neonatale sterfte. Tramadol gaat door de placenta heen. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid van tramadol bij zwangere vrouwen. Daarom mag tramadol niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen.

Bij toediening voor of tijdens de geboorte heeft tramadol geen invloed op de contractiliteit van de baarmoeder. Bij pasgeborenen kan het veranderingen van de ademhalingsfrequentie veroorzaken, die gewoonlijk niet klinisch relevant zijn. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot neonatale ontweningsverschijnselen.

Borstvoeding

Ongeveer 0,1% van de dosis van tramadol die aan de moeder is toegediend, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Meteen na de bevalling stemt dat bij toediening van een dosering tot 400 mg per dag per os aan de moeder overeen met ingestie door borstgevoede zuigelingen van een gemiddelde hoeveelheid Tramadol Krka van 3% van de voor het gewicht gecorrigeerde dosering bij de moeder. Daarom mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, ofwel moet de borstvoeding worden onderbroken tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is over het algemeen niet noodzakelijk na toediening van één enkele dosis tramadol.

Vruchtbaarheid

Postmarketingsurveillance wijst er niet op dat tramadol een effect heeft op de vruchtbaarheid. In dierexperimenteel onderzoek had tramadol geen effect op de vruchtbaarheid.

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

Zelfs bij inname volgens de instructies kan tramadol effecten veroorzaken zoals slaperigheid en

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 7 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

duizeligheid en kan het dus de reacties verstoren van mensen die rijden of machines bedienen. Dat is vooral zo bij concomitante inname van andere psychotrope middelen, vooral alcohol. Dit geneesmiddel kan de cognitieve functies verstoren en kan invloed hebben op het vermogen van de patiënt om veilig te rijden.

4.8 Bijwerkingen

Bij het evalueren van bijwerkingen worden de frequenties 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)

De frequentste bijwerkingen zijn nausea en duizeligheid, die beide optreden bij meer dan 10% van de patiënten.

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reacties (bijv. dyspneu, bronchospasme, wheezing, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Verandering van eetlust.	Hypoglykemie
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid, slaapstoornis, wanen, angst en nachtmerries. Na toediening van tramadol kunnen psychische bijwerkingen optreden, waarvan de intensiteit en de aard kunnen verschillen (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de behandeling). Die omvatten veranderingen van de gemoedsstemming (gewoonlijk	
PI_Text073261 1	- Updated:			Page 8 of 16	

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

				<p>uitgelatenheid, soms dysforie), veranderingen van activiteit (gewoonlijk vermindering, soms toename) en veranderingen van cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen). Er kan afhankelijkheid optreden.¹ Er kunnen symptomen van ontwenning verschijnen optreden, die gelijken op die bij stopzetting van een opiaat, zoals: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Zeer zelden zijn nog andere symptomen gezien bij stopzetting van tramadol: paniekaanvallen, hevige angst, hallucinaties, paresthesieën, oorsuizen en ongewone CZS-symptomen (d.w.z. verwardheid, wanen, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).</p>	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Hoofdpijn, slaperigheid		Spraakstoornissen, paresthesie, tremor, epileptiforme convulsies, onwillekeurige	Serotoninesyndroom

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

				<p>spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.</p> <p>Convulsies zijn hoofdzakelijk opgetreden na toediening van hoge doses tramadol of na concomitante behandeling met geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).</p>	
Oogaandoeningen				Miose, mydriase, wazig zicht.	
Hartaandoeningen			<p>Cardiovasculaire regeling (hartkloppingen, tachycardie). Die bijwerkingen kunnen vooral optreden bij intraveneuze toediening en bij patiënten die lichamelijk gestrest zijn.</p>	Bradycardie.	
Bloedvataandoeningen			<p>Cardiovasculaire regeling (orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Die bijwerkingen</p>		

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

			n kunnen vooral optreden bij intraveneuze toediening en bij patiënten die lichamelijk gestrest zijn.		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Ademhalingsdepressie, dyspneu. Als de aanbevolen dosering sterk wordt overschreden en als tegelijkertijd andere stoffen worden toegediend die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (zie rubriek 4.5), kan ademhalingsdepressie optreden. Een verergering van astma is gerapporteerd, maar er is geen oorzakelijk verband aangetoond.	Hik
Maag-darmstelselaandoeningen	Nausea.	Constipatie, droge mond, braken.	Kokhalzen, gastro-intestinaal ongemak (een drukgevoel in de maag, opgeblazen gevoel), diarree.		
Lever- en galaandoeningen					In enkele geïsoleerde gevallen is een stijging van de leverenzymen gerapporteerd, samenhangend in de tijd met therapeutisch

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

					gebruik van tramadol.
Huid- en onderhuidaandoeningen		Hyperhidrose.	Huidreacties (bijv. jeuk, uitslag, urticaria).		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Motorische zwakte.	
Nier- en urinewegaandoeningen				Stoornissen van de urinelozing (dysurie en urineretentie).	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid.			
Onderzoeken				Stijging van de bloeddruk.	

¹Herhaald gebruik van Tramadol Krka 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

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

In principe zijn bij een intoxicatie met tramadol dezelfde symptomen te verwachten als bij een intoxicatie met andere centraalwerkende pijnstillers (opiaten). Die omvatten vooral miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en ademhalingsdepressie gaande tot ademhalingsstilstand. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling

De algemene urgentiemaatregelen zijn van toepassing. Houd de luchtwegen open (aspiratie!), houd de ademhaling en de bloedsomloop op peil afhankelijk van de symptomen. Het antidotum bij ademhalingsdepressie is naloxon. In dierexperimenten had naloxon geen effect op convulsies. In dergelijke gevallen moet diazepam intraveneus worden gegeven.

In geval van een perorale intoxicatie wordt gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of een maagspoeling enkel aanbevolen binnen 2 uur na inname van tramadol. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of galenische vormen met verlengde afgifte.

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 12 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tramadol wordt minimaal uit het serum geëlimineerd bij hemodialyse of hemofiltratie. Behandeling van een acute Tramadol Krka-intoxicatie met hemodialyse of hemofiltratie alleen is dan ook niet geschikt voor ontgiftiging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: pijnstillers, andere opiaten, ATC-code: N02AX02.

Werkingsmechanisme

Tramadol is een centraalwerkende opioïde pijnstiller. Het is een niet-selectieve, zuivere agonist van de μ -, δ - en κ -opiatreceptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptor. Andere mechanismen die bijdragen tot het pijnstillende effect zijn remming van de heropname van noradrenaline door de neuronen en een sterkere afgifte van serotonine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tramadol heeft een hoeststillend effect. In tegenstelling tot morfine onderdrukken pijnstillende doseringen van tramadol binnen een brede spreiding de ademhaling niet. Er is ook minder invloed op de gastro-intestinale beweeglijkheid. De effecten op het hart- en vaatstelsel zijn veeleer licht. De potentie van tramadol is 1/10 (een tiende) tot 1/6 (een zesde) van die van morfine.

Pediatrische patiënten

De effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies bij meer dan 2000 pediatrie patiënten (pasgeborenen tot de leeftijd van 17 jaar). De indicaties voor pijnbehandeling die in die studies werden onderzocht, waren pijn na chirurgie (vooral abdominale chirurgie), na chirurgische tandextractie, pijn als gevolg van een fractuur, een brandwonde en traumata en andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk een pijnstillende behandeling vergden gedurende minstens 7 dagen.

Bij eenmalige toediening van een dosis tot 2 mg/kg of herhaalde doses tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400 mg per dag) was Tramadol Krka doeltreffender dan de placebo en doeltreffender dan of even doeltreffend als paracetamol, nalbufine, pethidine of morfine in een lage dosering. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was vergelijkbaar bij volwassenen en pediatrie patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tramadolhydrochloride wordt na orale toediening voor meer dan 90% geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70%, ongeacht de gelijktijdige inname van voedsel. Het verschil tussen geabsorbeerd en niet-gemetaboliseerd beschikbaar tramadol is waarschijnlijk toe te schrijven aan het geringe eerstestap-effect. Het eerstestap-effect na orale toediening is hoogstens 30%.

Distributie

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

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

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 13 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tramadol gaat door de bloed-hersen- en de placentabarrière heen. Zeer kleine hoeveelheden tramadol en zijn O-demethyl derivaat worden teruggevonden in moedermelk (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

Biotransformatie

Bij de mens wordt tramadol hoofdzakelijk gemetaboliseerd via N- en O-demethylering en conjugatie van de O-demethylproducten met glucuronzuur. Alleen O-demethyltramadol is farmacologisch actief. Er zijn aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de andere metabolieten. Tot nog toe zijn elf metabolieten in de urine teruggevonden. Dierexperimenteel onderzoek heeft uitgewezen dat O-demethyltramadol 2- tot 4-maal krachtiger is dan de moedermolecule. Zijn halfwaardetijd $t_{1/2,\beta}$ (6 gezonde vrijwilligers) bedraagt 7,9 uur (spreiding 5,4-9,6 uur) en is ongeveer gelijk aan die van tramadol.

Remming van één of beide types van de iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6, die meespelen bij de biotransformatie van tramadol, kunnen invloed hebben op de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet.

Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve urinaire excretie is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. De eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2,B}$ is ongeveer 6 uur, ongeacht de wijze van toediening. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatiehalfwaardetijd met ongeveer 1,4 toenemen. In geval van een verminderde lever- of nierfunctie kan de halfwaardetijd licht toenemen. Bij patiënten met levercirrose is een eliminatiehalfwaardetijd van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en $18,5 \pm 9,4$ uur (O-demethyltramadol) beschreven; in een extreem geval is een eliminatiehalfwaardetijd van respectievelijk 22,3 uur en 36 uur gemeten. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min.) was de eliminatiehalfwaardetijd respectievelijk $11 \pm 3,2$ uur en $16,9 \pm 3$ uur, en in een extreem geval zelfs respectievelijk 19,5 uur en 43,2 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Binnen de therapeutische doseringen heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De relatie tussen de serumconcentraties en het pijnstillende effect is dosisafhankelijk, maar verschilt sterk in geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml is gewoonlijk effectief.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tramadol en O-demethyltramadol na eenmalige en herhaalde perorale toediening aan proefpersonen van 1 jaar tot 16 jaar was over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen na correctie van de dosering voor het lichaamsgewicht, maar de interindividuele variabiliteit was hoger bij kinderen van 8 jaar en jonger.

Bij kinderen jonger dan 1 jaar is de farmacokinetiek van tramadol en O-demethyltramadol onderzocht, maar nog niet volledig gekarakteriseerd. Informatie van onderzoeken in onder meer die leeftijdsgroep wijst erop dat de snelheid van vorming van O-demethyltramadol via CYP2D6 continu stijgt bij pasgeborenen, en verondersteld wordt dat de CYP2D6-activiteit rond de leeftijd van 1 jaar even hoog is als bij volwassenen. De onrijpe glucuronzuurconjugatiesystemen en de immature nierfunctie kunnen bovendien resulteren in een langzame eliminatie en accumulatie van O-demethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6-26 weken bij ratten en honden

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 14 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

en orale toediening gedurende 12 maanden bij honden hebben hematologische, klinisch-chemische en histologische onderzoeken geen aanwijzingen van aan een substantie gerelateerde veranderingen opgeleverd. CZS-verschijnselen zijn enkel opgetreden na toediening van hoge doses, aanzienlijk hoger dan de therapeutische doseringen: rusteloosheid, speekselvloed, convulsies en geringere gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale doses van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht en honden verdroegen rectale doses tot 20 mg/kg lichaamsgewicht zonder reacties.

Bij ratten veroorzaakte tramadol in een dosering van 50 mg/kg/d of hoger toxische effecten bij de moederdieren en een hogere neonatale sterfte. Bij de jongen werd een langzamere ontwikkeling vastgesteld in de vorm van verbeningsstoornissen en een langzamere opening van de vagina en de ogen. Tramadol had geen invloed op de vruchtbaarheid van de mannetjesdieren. Na hoge doses (50 mg/kg/d en hoger) verminderde het aantal drachten bij de wijfjesdieren. Bij konijnen had een dosering van 125 mg/kg of hoger toxische effecten op de moederdieren en veroorzaakte ze skeletafwijkingen bij de jongen.

In sommige in-vitrotestsystemen waren er aanwijzingen van mutagene effecten. Dergelijke effecten zijn niet teruggevonden in in-vivostudies. Op grond van de huidige gegevens wordt tramadol als niet-mutageen beschouwd.

Het tumorverwekkende potentieel van tramadolhydrochloride is onderzocht bij ratten en muizen. Het onderzoek bij ratten toonde geen tekenen van een aan de substantie gerelateerde stijging van de incidentie van tumoren. In het onderzoek bij muizen werd een hogere incidentie van leverceladenomen bij mannetjesdieren (een dosisafhankelijke, niet-significante stijging vanaf een dosering van 15 mg/kg) en van longtumoren bij wijfjesdieren met alle doseringen (significant, maar niet dosisafhankelijk) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Hypromellose
Cellulose, microkristallijn
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Triacetine
Rood ijzeroxide (E172) - *enkel voor de tabletten met verlengde afgifte van 150 mg en 200 mg*
Geel ijzeroxide (E172) - *enkel voor de tabletten met verlengde afgifte van 150 mg en 200 mg*

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 15 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kindveilige blisterverpakking (PVC/PVDC witte film/warmteverzegelingspapier/aluminiumfolie): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 tabletten met verlengde afgifte, in een doos.

Geperforeerde kindveilige blisterverpakking met eenheidsdoses (PVC/PVDC witte film/warmteverzegelingspapier/aluminiumfolie): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tablet met verlengde afgifte, in een doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Tramadol Krka 100 mg tabletten met verlengde afgifte BE535786

Tramadol Krka 150 mg tabletten met verlengde afgifte BE535795

Tramadol Krka 200 mg tabletten met verlengde afgifte BE535804

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/10/2018

Datum van hernieuwing van de vergunning: 29/03/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2024

PI_Text073261 1	- Updated:	Page 16 of 16
--------------------	------------	---------------