

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 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg tramadolhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Het lichaam van de capsule is wit en de dop is blauw. Capsules zijn gevuld met wit of bijna wit poeder. De grootte van de capsule is No: 4. De lengte van gevulde capsules is 14-15 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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.

De totale dagdosis van 400 mg tramadolhydrochloride mag niet worden overschreden, tenzij in uitzonderlijke omstandigheden.

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

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar:

Vorm	Enkelvoudige dosis	Totale dagdosis
Tramadol Krka	50-100 mg Elke 4 tot 6 uur (1 of 2 harde capsules) (zie rubriek 5.1)	400 mg (Tot 8 harde capsules)

Als er niet voldoende pijnverlichting is na toediening van een enkele dosis tramadolhydrochloride 50 mg binnen 30 tot 60 minuten, kan een tweede enkele dosis van 50 mg worden toegediend.

Als bij ernstige pijn de vraag waarschijnlijk hoger is, kan de hogere enkelvoudige dosis Tramadol Krka (100 mg tramadolhydrochloride) worden gegeven als de startdosis.

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 2 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Acute pijn: een initiële dosis van 100 mg is meestal noodzakelijk. Dit kan worden gevolgd door doses van 50 of 100 mg met tussenpozen van 4 - 6 uur en de duur van de behandeling moet worden afgestemd op de klinische behoefte.

Pijn geassocieerd met chronische aandoeningen: een initiële dosis van 50 mg wordt geadviseerd en vervolgens titratie op basis van de ernst van de pijn. De noodzaak van voortgezette behandeling moet met regelmatige tussenpozen worden beoordeeld, aangezien ontweningsverschijnselen en afhankelijkheid zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Tramadol Krka capsules zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Ouderen

Een aanpassing van de dosis is meestal niet nodig bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifesterende lever- of nierinsufficiëntie. Bij oudere patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie langer duren. Daarom moet het doseringsinterval indien nodig worden uitgebreid volgens de behoeften van de patiënt.

Nierinsufficiëntie / dialyse en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- en / of leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet verlenging van de doseringsintervallen zorgvuldig worden overwogen, afhankelijk van de behoeften van de patiënt.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

De capsules moeten in hun geheel worden ingenomen, niet verdeeld of gekauwd, met voldoende vloeistof, met of zonder voedsel.

De duur van de toediening

Tramadol Krka mag in geen geval langer worden toegediend dan strikt noodzakelijk. Indien langdurige pijnbehandeling met Tramadol Krka noodzakelijk is met het oog op de aard en de ernst van de ziekte, dient zorgvuldige en regelmatige controle (zo nodig met pauzes in de behandeling) te worden uitgevoerd om vast te stellen of en in welke mate verdere behandeling nodig is. is noodzakelijk.

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 tegenaangewezen:

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 3 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Bij een overgevoeligheid voor tramadol of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij acute intoxicaties door alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of andere psychotrope geneesmiddelen.
- Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden of tijdens de voorbije 14 dagen behandeld werden met MAO-remmers (zie rubriek 4.5).
- Bij patiënten die lijden aan epilepsie die niet voldoende onder controle is met medicatie.
- Voor gebruik als behandeling bij ontwenning van narcotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol Krka 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.

Het product mag uitsluitend met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden.

Er werden convulsies gerapporteerd bij patiënten die tramadol kregen in de aanbevolen dosissen. Het risico op convulsies kan verhoogd zijn als de dosissen tramadolhydrochloride 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.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ademhalingsdepressie, of als gelijktijdig geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken worden toegediend (zie rubriek 4.5), of als de aanbevolen dosis significant wordt overschreden (zie rubriek 4.9) aangezien in deze situaties de mogelijkheid van de ademhalingsdepressie 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

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

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 4 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

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 behandel doelen en een stopzetting plan 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 substitutiebehandeling bij opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïd-agonist is, kan tramadol de ontwenningssymptomen van morfine niet onderdrukken.

Gelijktijdig gebruik van tramadol en sedativa als benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's mag tramadol uitsluitend tegelijk met deze sedativa worden voorgeschreven aan patiënten voor wie er geen alternatieve behandelmogelijkheden zijn. Als wordt besloten tramadol gelijktijdig met een sedativum voor te schrijven, moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk gehouden worden.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op klachten en verschijnselen van ademhalingsdepressie en sedatie. In relatie hiermee wordt sterk aangeraden patiënten en hun verzorgers te waarschuwen alert te zijn op deze verschijnselen (zie rubriek 4.5).

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

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

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 5 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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>.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol Krka 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 Krka kunnen niet uitgesloten worden.

De gelijktijdige toediening van Tramadol Krka met andere geneesmiddelen die een centraal deprimerende werking hebben, inclusief alcohol, kan de effecten van tramadol op het CZS potentialiseren (zie rubriek 4.8).

Het gelijktijdige gebruik van opioïden en sedativa als benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico van sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosis en duur van het gelijktijdige gebruik dienen beperkt te worden (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.

De resultaten van farmacokinetische studies hebben tot nu toe aangetoond dat het weinig waarschijnlijk is dat bij gelijktijdige of vroegere toediening van cimetidine (enzym-inhibitor) klinisch belangrijke interacties zullen optreden.

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 6 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

De gelijktijdige of vroegere toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan de analgetische effecten verminderen en de werkingsduur verkorten.

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropname remmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine heropname remmers (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).

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

Dierstudies met tramadol onthulden bij zeer hoge doses effecten op de ontwikkeling van organen, ossificatie en neonatale mortaliteit. Tramadol gaat door de placentabarière. Men beschikt over onvoldoende bewijzen in verband met de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom mag Tramadol Krka 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

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 7 of 16
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Zelfs als het wordt ingenomen volgens de instructies, kan Tramadol Krka effecten zoals slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en daarom de reacties van bestuurders en machinisten nadelig beïnvloeden. Dit geldt in het bijzonder in combinatie met andere psychotrope stoffen, in het bijzonder alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties worden gedefinieerd als volgt:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

Soms: $\geq 1/1000, < 1/100$

Zelden: $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

Zeer zelden: $< 1/10\ 000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

De meest voorkomende bijwerkingen zijn nausea en duizeligheid, die beiden optreden bij meer dan 10% van de patiënten.

	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reacties (bijvoorbeeld dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.	
Metabolism and nutrition disorders				Wijzigingen in de eetlust	Hypoglycemie
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwarde toestand, slaapstoornissen, delirium, angst en nachtmerries. Men kan na de toediening van Tramadol Krka 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,	

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

				<p>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.¹ Ontwenningssymptomen, analoog aan deze die optreden tijdens een opiaatontwenning, kunnen optreden als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, insomnie, hyperkinesie, bevingen en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden werden gezien bij het stoppen van tramadol zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesieën, oorsuizingen en ongewone CZS symptomen (vbn: verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).</p>	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid.	Hoofdpijn, slaperigheid		Spraakstoornissen, paresthesieën, bevingen, epileptiforme convulsies, onvrijwillige spiercontracties,	Serotoninesyndroom

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

				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).	
Oogaandoeningen				Miosis, mydriasis, wazig zicht	
Hartaandoeningen			Cardiovasculaire regulatie (palpaties, tachycardie). Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden na een intraveneuze toediening en bij patiënten die onderhevig zijn aan fysieke stress.	Bradycardie.	
Bloedvataandoeningen			cardiovasculaire regulatie (posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden na een intraveneuz		

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

			e toediening en bij patiënten die onderhevig zijn aan fysieke stress.		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeni ngen				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.	Hik
Maagdarmsstelselaand oeningen	Nausea.	Constipatie, droge mond, braken	Kokhalzen, gastro- intestinaal ongemak (zware maag, opgezwollen gevoel), diarree		
Lever- en galaandoeningen					In enkele geïsoleerde gevallen, werd er een stijging van de leverenzymen gerapporteerd tijdens het therapeutisch gebruik van tramadol
Huid- en onderhuidaandoening en		Hyperhid rose.	Huidreactie s (bijv. pruritus, uitslag,		

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

			urticaria).		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Motorische zwakte.	
Nier- en urinewegaandoeningen				Mictiestoornissen (dysurie en urineretentie).	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Moehheid			
Onderzoeken				Bloeddrukstijging	

¹ Herhaald 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

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 miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en een respiratoire depressie die kan evolueren tot ademhalingsstilstand. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

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 Krka met behulp van hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt met het oog op een detoxificatie.

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 12 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Tramadol is een centraal werkende opioïde analgeticum. Het is een niet-selectieve zuivere agonist op μ , δ en κ opioïde receptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptor. Andere mechanismen die kunnen bijdragen aan het analgetisch effect ervan zijn remming van neuronale heropname van noradrenaline en verbetering van serotonine-afgifte.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tramadol heeft een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine hebben analgetische doses tramadol over een breed bereik geen respiratoir depressief effect. Ook de gastro-intestinale motiliteit wordt minder beïnvloed. Effecten op het cardiovasculaire systeem zijn meestal gering. De potentie van tramadol is naar verluidt 1/10 (een tiende) tot 1/6 (één zesde) die van morfine.

Pediatrische populatie

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische onderzoeken waarbij meer dan 2000 pediatrie patiënten betrokken waren, variërend in leeftijd van neonat tot 17 jaar. De indicaties voor pijnbehandeling bestudeerd in die onderzoeken omvatten pijn na de operatie (voornamelijk buik), na chirurgische tandextracties, als gevolg van fracturen, brandwonden en trauma's, evenals andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk een pijnstillende behandeling gedurende ten minste 7 dagen vereisen.

Bij enkelvoudige doses tot 2 mg/kg of meerdere doses tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400 mg per dag) bleek de werkzaamheid van tramadol superieur te zijn aan placebo en beter dan of gelijk aan paracetamol, nalbufine, pethidine of lage dosis morfine. De uitgevoerde onderzoeken bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was vergelijkbaar bij volwassen en pediatrie patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Meer dan 90% van tramadol wordt na orale toediening geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70%, ongeacht de gelijktijdige inname van voedsel. Het verschil tussen geabsorbeerd en niet-gemetaboliseerd tramadol is waarschijnlijk te wijten aan het lage first-pass-effect. Het first-pass effect na orale toediening is maximaal 30%.

Distributie

Na oraal gebruik van tramadol 100 mg in vloeibare vorm, worden piekplasmaconcentraties na 1,2 uur berekend als $C_{max} = 309 \pm 90$ ng/ml. Na dezelfde dosis in piekvorm in vaste orale vorm zijn de maximale plasmaconcentraties na 2 uur $C_{max} = 280 \pm 49$ ng/ml.

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit ($V_d, \beta = 203 + 40$ l). Het heeft een plasma-eiwitbinding van ongeveer 20%.

Tramadol passeert de bloed-hersen- en placenta-barrières. Zeer kleine hoeveelheden van de stof en het O-desmethyl derivaat ervan worden aangetroffen in de moedermelk (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

Biotransformatie

Bij de mens wordt tramadol voornamelijk gemetaboliseerd door middel van N- en O-demethylatie en conjugatie van de O-demethylatieproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 13 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

farmacologisch actief. Er zijn aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de andere metabolieten. Tot dusver zijn elf metabolieten in de urine aangetroffen. Dierproeven hebben aangetoond dat O-desmethyltramadol krachtiger is dan de moederstof met de factor 2-4. De halfwaardetijd $t_{1/2}$, β (6 gezonde vrijwilligers) is 7,9 uur (bereik 5,4 - 9,6 uur) en is ongeveer dat van tramadol.

De remming van één of beide typen isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol kan de plasmaconcentratie van tramadol of de actieve metaboliet beïnvloeden.

Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. Cumulatieve uitscheiding via de urine is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis.

Eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2}$, β is ongeveer 6 uur, ongeacht de wijze van toediening. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan dit verlengd worden met een factor van ongeveer 1,4. In gevallen van verminderde lever- en nierfunctie kan de halfwaardetijd enigszins verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose waren de eliminatiehalfwaardetijden van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol) in een extreem geval 22,3 uur en 36 uur respectievelijk bepaald. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring <5 ml/min) waren de waarden $11 \pm 3,2$ uur en $16,9 \pm 3$ uur, in een extreem geval respectievelijk 19,5 uur en 43,2 uur.

Lineariteit / non-lineariteit

Tramadol heeft een lineair farmacokinetisch profiel binnen het therapeutische doseringsbereik.

Farmacokinetische / farmacodynamische relatie (s)

De relatie tussen serumconcentraties en het analgetisch effect is dosisafhankelijk, maar varieert aanzienlijk in geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml is meestal effectief.

Pediatrische populatie

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na eenmalige en meervoudige orale toediening aan proefpersonen van 1 jaar tot 16 jaar bleek in het algemeen vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen bij het aanpassen van de dosis naar lichaamsgewicht, maar met een hogere tussenvariabiliteit van het onderwerp bij kinderen van 8 jaar en jonger.

Bij kinderen jonger dan 1 jaar is de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar ze zijn nog niet volledig gekarakteriseerd. Informatie uit onderzoeken met deze leeftijdsgroep geeft aan dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 voortdurend toeneemt bij neonaten, en dat de volwassen niveaus van CYP2D6-activiteit verondersteld worden te zijn bereikt op ongeveer 1 jaar oud. Bovendien kunnen onvolgroeide glucuronidatiesystemen en een onvolgroeide 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 à 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.

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 14 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Capsule inhoud

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Talk
Magnesiumstearaat (E470b)

Capsule omhulling

Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC-film/aluminiumfolie): 10, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 harde capsules, in een doos.

PI_Text073275 1	- Updated:	Page 15 of 16
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

BE526604

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/03/2018

Datum van laatste verlenging: 05/07/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024