SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol Sandoz 100 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

100 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:
Dit geneesmiddel bevat 200 mg sucrose per ml.
Dit geneesmiddel bevat 161,8 mg ethanol per ml.
Dit geneesmiddel bevat 124,5 mg propyleenglycol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.
Doseerpomp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn die het gebruik van een centraal werkend analgeticum rechtvaardigt.

Tramadol Sandoz 100 mg/ml drank is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 1 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. Doorgaans moet de laagste werkzame dosering voor pijnstilling worden geselecteerd.
De totale dagdosis van 400 mg tramadolhydrochloride mag niet worden overschreden, tenzij in uitzonderlijke klinische omstandigheden.

Tramadol Sandoz mag in geen geval langer toegediend worden dan absoluut noodzakelijk is. Als een langdurige behandeling van de pijn met Tramadol Sandoz noodzakelijk is gezien de aard en de ernst van de ziekte, is een zorgvuldig en regelmatig toezicht vereist (indien nodig met therapeutische pauzen) om te controleren of, en in welke mate, de voortzetting van de behandeling nodig is.

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

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar
50 – 100 mg tramadolhydrochloride om de 4 – 6 uur (zie rubriek 5.1)

VERPAKKINGEN	HOEVEELHEID TRAMADOL PER ML	DOSIS PER INNAME
Drank (50 ml met doseerpomp)	100 mg/ml = 8 maal drukken (1 maal drukken = 5 druppels)	**4 tot 8 maal drukken** **(= 20 tot 40 druppels)**
GEMIDDELDE DAGELIJKSE DOSIS		**3 tot 4 innamen per dag**

Tramadol Sandoz drank is verkrijgbaar in een fles met doseerpomp.
Er bestaat ook een andere verpakkingsvorm, namelijk een container met druppelpipet. Gelieve de bijsluiter van het respectievelijke product te raadplegen voor meer informatie.
Hou er rekening mee dat 1 druk op de doseerpomp **niet** overeenkomt met 1 druppel uit de druppelpipet. Zie onderstaande tabel voor meer details.

Volledige druk op de doseerpomp	Equivalent aantal druppels	Tramadolhydrochloride
1 druk	5 druppels	12.5 mg
2 drukken	10 druppels	25 mg
3 drukken	15 druppels	37.5 mg
4 drukken	20 druppels	50 mg
5 drukken	25 druppels	62.5 mg
6 drukken	30 druppels	75 mg
7 drukken	35 druppels	87.5 mg
8 drukken	40 druppels	100 mg

Pediatrische patiënten
Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is (zie rubriek 4.4).

Kinderen ouder dan 12 jaar
Zie hierboven posologie “Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar”.

Kinderen van 1 tot 12 jaar
Voor het gebruik bij kinderen, wordt een oplossing in een container met druppelpipet aangeraden, eerder dan de Tramadol Sandoz drank in een fles met doseerpomp. Dit om een exacte dosering te kunnen toedienen die aangepast is aan het lichaamsgewicht. Gelieve de bijsluiter van het respectievelijke product te raadplegen voor meer informatie.

Oudere patiënten
Bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch duidelijke lever- of nierinsufficiëntie is een aanpassing van de dosering gewoonlijk niet noodzakelijk. Bij bejaarde patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie trager verlopen. Daarom moet het toedieningsinterval zo nodig worden verlengd volgens de vereisten van de patiënt.

Nierinsufficiëntie/dialyse en leverinsufficiëntie
Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie verloopt de eliminatie van tramadol trager. Bij die patiënten moet zorgvuldig worden overwogen om het toedieningsinterval te verlengen volgens de vereisten van de patiënt.

Wijze van toediening
Oraal gebruik, in te nemen met een beetje vocht of op een suikerklontje samen met of zonder voeding.

Behandeldoelen en stopzetting
Voordat de behandeling met Tramadol Sandoz wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met daarin opgenomen de duur van de behandeling en de behandeldoelen en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de

patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, of stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig, of de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen 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 Sandoz is tegenaangewezen:
- Bij een overgevoeligheid voor tramadol of voor een 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

Voor vloeibare formuleringen van tramadol bevattende geneesmiddelen zijn medicatiefouten gemeld die leiden tot onbedoelde overdosering (zie rubriek 4.2).

Tramadol Sandoz 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 intracraniële druk.

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

<u>Gelijktijdig gebruik sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen</u>
Gelijktijdig gebruik van Tramadol Sandoz en sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze sedativa worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om Tramadol Sandoz gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dan moet de laagste effectieve dosis van Tramadol Sandoz gebruikt worden, en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.
De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

<u>Ademhalingsdepressie</u>
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.

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

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

Convulsies
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.

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

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

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

Opioïde-afhankelijkheid
De klinische behoefte aan een analgetische behandeling moet regelmatig worden beoordeeld (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een neiging tot toxicomanie of afhankelijkheid mag de behandeling met Tramadol Sandoz uitsluitend gedurende korte periodes onder strikt medisch toezicht gebeuren.
Tramadol is niet geschikt als substitutiebehandeling bij opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïde agonist is, kan tramadol de ontwenningssymptomen na stopzetting van morfine niet onderdrukken.

Ontwenningsverschijnselen
Symptomen van ontwenningsreactie, vergelijkbaar met deze die bij opiaten kunnen optreden, kunnen zelfs bij therapeutische dosissen en bij kortdurende behandeling optreden (zie rubriek 4.8). Ontwenningsverschijnselen kunnen worden vermeden door afbouw op het moment van stoppen, vooral na lange behandelingsperioden (zie rubriek 4.2).

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 patïënt 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%

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.

Pediatrische patiënten

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. (zie rubriek 4.2)

Hulpstoffen
Tramadol Sandoz bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Tramadol Sandoz bevat 161,8 mg alcohol (ethanol) per ml. De hoeveelheid per ml in dit middel komt overeen met minder dan 4 ml bier of 2 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat patiënten hier niets van merken.

Tramadol Sandoz bevat 124,5 mg propyleenglycol per ml. Gelijktijdige toediening met een substraat van alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij pasgeborenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Gelijktijdige toediening van tramadol met andere centraalwerkende geneesmiddelen of alcohol kan de onderdrukkende effecten op het CZS potentialiseren (zie rubriek 4.8).

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomend onderdrukkend effect op het CZS. De dosis van Tramadol Sandoz en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van Tramadol Sandoz 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 (enzyminhibitor) klinisch belangrijke interacties zullen optreden. Gelijktijdige toediening met cimetidine verlengt de halfwaardetijd van tramadol licht, maar dat is niet klinisch relevant. De gelijktijdige of vroegere toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan de analgetische effecten verminderen en de werkingsduur verkorten.

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

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

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).

Geneesmiddelen met een bekend remmend effect op CYP3A4, zoals ketoconazol en erythromycine, kunnen het metabolisme van tramadol remmen (N-demethylatie), en waarschijnlijk ook het metabolisme van het actieve metaboliet O-demethyltramadol. De impact van dergelijke interactie werd echter nog niet geëvalueerd.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tramadol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken voor wat betreft vertraagde foetale ontwikkeling en foetale toxiciteit, maar geen teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Tramadol gaat door de placentabarrière en chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan ontwenningssymptomen veroorzaken bij de pasgeboren baby. Daarom mag het niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Tramadol toegediend voor of tijdens de bevalling heeft geen effect 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 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 dagelijkse dosering tot 400 mg, overeen met 3% van de maternale dosis op basis van lichaamsgewicht. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is meestal niet nodig na een enkelvoudige dosis tramadol.

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

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

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

Tramadol Sandoz kan een aanzienlijke invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, omdat het de functies van het centraal zenuwstelsel nadelig kan beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Tramadol Sandoz kan sufheid, wazig zicht en duizeligheid veroorzaken. Dit kan vooral verwacht worden bij het begin van de behandeling wanneer er wijzigingen gebeuren aan de dosering alsook in verband met het gebruik van alcohol of andere stoffen die het CZS onderdrukken. In voorkomend geval mag de patiënt niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen, nausea en duizeligheid, werden waargenomen bij meer dan 10% van de patiënten.

De gerapporteerde bijwerkingen worden gerangschikt volgens de volgende frequentiecategorie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloedvataandoeningen
Soms: cardiovasculaire regulatie (posturale hypotensie, cardiovasculaire collaps)[3]

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: allergische reacties (bv. dyspneu, bronchospasme, wheezing, angio-oedeem) en anafylaxie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zelden: verandering van de eetlust
Niet bekend: hypoglycemie

Psychische stoornissen
Zelden: hallucinaties, verwardheid, slaapstoornis, delirium[1], angst en nachtmerries, stemmingsveranderingen (gewoonlijk uitgelatenheid, soms dysforie), veranderingen van de activiteit (gewoonlijk onderdrukking, soms toename), veranderingen van de cognitieve en sensorische vermogens (bv. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen), afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen[2]

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: duizeligheid
Vaak: hoofdpijn, slaperigheid
Zelden: paresthesie, tremor, epileptiforme convulsies, onwillekeurige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope, spraakstoornissen[1]
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).
Niet bekend: serotoninesyndroom

Oogaandoeningen
Zelden: wazig zicht, mydriase[1], miose[1]

Hartaandoeningen
Soms: cardiovasculaire regulatie (hartkloppingen, tachycardie)[3]
Zelden: bradycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zelden: dyspneu, respiratoire depressie.
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.
Niet bekend: hik

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: nausea
Vaak: braken, constipatie, droge mond
Soms: kokhalzen, gastro-intestinale irritatie (een gevoel van druk in de maag, opgeblazen gevoel), diarree

Lever- en galaandoeningen
In enkele geïsoleerde gevallen is een stijging van de leverenzymen gerapporteerd, die in de tijd gerelateerd was aan het therapeutische gebruik van tramadol.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: zweten
Soms: huidreacties (bijv. jeuk, huiduitslag, urticaria)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zelden: motorische zwakte

Nier- en urinewegaandoeningen
Zelden: mictiestoornissen (moeilijkheden bij het plassen, dysurie en urineretentie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: vermoeidheid

Onderzoeken
Zelden: bloeddrukstijging

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

[2] Er kunnen symptomen van ontwenningsreacties optreden net zoals bij stopzetting van opiaten, zoals: agitatie, angst, zenuwachtigheid, insomnia, hyperkinesie, tremor en maag- darmsymptomen. Andere symptomen, die zeer zelden werden gezien bij stopzetting van tramadol, waren: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, oorsuizen en ongewone CNS-symptomen (d.w.z. verwardheid, wanen, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

[3] Die bijwerkingen kunnen vooral optreden bij intraveneuze toediening en bij patiënten die lichamelijk gestresseerd zijn.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.
Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen
In principe zijn bij een intoxicatie met tramadol symptomen te verwachten die vergelijkbaar zijn met die van 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. De luchtwegen openhouden (inhalatie!), de ademhaling en de circulatie onderhouden in functie van de symptomen. Het antidotum in geval van respiratoire depressie is naloxone. In dierexperimenten had naloxone geen effect op de convulsies. In dergelijke gevallen, moet diazepam via intraveneuze weg toegediend worden.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, ATC-code: NO2AXO2

Tramadol, een centraal werkend analgeticum, is een zuivere niet-selectieve agonist die inwerkt op de mu-, delta- en kappa- opioïde receptoren, met evenwel een hogere affiniteit voor de mu-receptoren. Andere mechanismen zouden kunnen bijdragen tot het analgetische effect zoals een mono-aminerg effect door remming van de synaptische heropname van noradrenaline en een verhoogde afgifte van serotonine.

Tramadol bezit ook hoeststillende eigenschappen. In tegenstelling tot morfine zijn in therapeutische doses de ademhalingsonderdrukkende effecten van tramadol nauwelijks opspoorbaar. Zijn effecten op de gastro-intestinale motiliteit (weinig of geen constipatie) en het cardiovasculaire systeem zijn miniem in therapeutische doses. De sterkte van tramadol zou 1/10 (één tiende) tot 1/6 (één zesde) zijn van deze van morfine.

Pediatrische patiënten
Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2000 pediatrische patiënten met een leeftijd gaande van pasgeborenen tot en met 17 jaar oud. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies zijn onder andere pijn na operatie (vooral abdominaal), na chirurgische tandextracties, na botbreuken, brandwonden en traumas evenals andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk analgetische behandeling vereisen gedurende minstens 7 dagen.

Voor enkelvoudige doses tot 2 mg/kg of meervoudige doses tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400 mg per dag) werd de werkzaamheid van tramadol beter bevonden dan placebo, en beter of gelijk aan paracetamol, nalbufine, pethidine of laag gedoseerde morfine. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was vergelijkbaar in volwassenen en pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt tramadol snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd in het maag-darmkanaal. Het first-pass-effect in de lever is onbelangrijk (20 tot 30 %).
Na orale toediening, treedt het eerste analgetische effect op na 15 minuten, en bereikt zijn maximale werking na 1 tot 2 uur. De werkingsduur bedraagt 6 tot 8 uur.
De biologische beschikbaarheid van tramadol na orale toediening wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie
Tramadol wordt in belangrijke mate in het organisme verdeeld en heeft een hoge weefselaffiniteit (lever, nieren, milt, longen, hersenen, enz.). De eiwitbinding bedraagt 20 %.

Biotransformatie
Tramadol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N- en O- demethylatie en samenvoeging van de O-demethylatieproducten met glucuronzuur.

Bij dierstudies werd gemeld dat alleen het M1-metaboliet (O-demethyltramadol) een betere analgetische werking (2 tot 4 maal) heeft dan de moederstof.
Omdat tramadol en zijn farmacologisch werkzaam M1-metaboliet zowel via metabole weg als via de nieren worden geëlimineerd, is de t ½ ß eliminatiehalfwaardetijd licht verlengd bij lever- of nierinsufficiëntie. Deze verlening van de t ½ ß is evenwel relatief klein indien een van beide functies normaal is.
De remming van een van beide types iso-enzymen, CYP3A4 en CYP2D6, betrokken bij de omzetting van tramadol, kan de plasmaspiegels van tramadol of zijn actief metaboliet beïnvloeden.
Er werd nog geen klinisch significante interactie gemeld.

Eliminatie
Tramadol wordt bijna volledig geëlimineerd door de nieren in de vorm van onveranderde tramadol (tussen 10 en 30 %) en vooral in de vorm van metabolieten.
Bij gezonde personen gebeurt de eliminatie met een t ½ ß van ongeveer 6 uur.
Bij ouderen is de eliminatie licht vertraagd.
Bij patiënten met levercirrose of nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min.), is de eliminatie dusdanig vertraagd dat een dosisbijstelling gerechtvaardigd is.
De galexcretie is nagenoeg verwaarloosbaar.
Na IV-toediening (biologische beschikbaarheid = 100 %) is de equivalente analgetische dosis tramadol vergeleken met morfine 1:10 (10 mg morfine IV = 100 mg tramadol IV).
Na orale toediening is deze verhouding veranderd, gezien de biologische beschikbaarheid van tramadol (70 %), vergeleken met die van morfine (20-25 %).

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en meervoudige doses orale toediening aan patiënten van 1 tot en met 16 jaar waren vergelijkbaar met deze in volwassenen, wanneer een aangepaste dosis werd gegeven per lichaamsgewicht, maar met een hogere tussenproefpersoon variabiliteit in kinderen van 8 jaar en jonger.

In kinderen jonger dan 1 jaar, werd de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar werd niet volledig gekarakteriseerd. Informatie afkomstig uit studies in deze leeftijdsgroep geeft aan dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 continu toeneemt bij pasgeborenen, en niveaus van CYP2D6 activiteit zoals bij volwassenen worden verondersteld te worden bereikt rond de leeftijd van 1 jaar. Daarenboven kunnen immature glucuronidatiesystemen en een immature nierfunctie resulteren in trage eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol in kinderen tot 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.

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

Kaliumsorbaat, ethanol 96 %, propyleenglycol, sucrose, polysorbaat 80, essentiële olie van pepermunt, gezuiverd water q.s. ad 1 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens verstrekt.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het ongeopende geneesmiddel (d.w.z. nog niet gebruikt) in zijn originele verpakking: 3 jaar (zie houdbaarheidsdatum op de verpakking)
Houdbaarheid van het geneesmiddel na opening van de buitenverpakking: Tot de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doseerpomp met 50 ml oplossing.
Bruine glazen fles (type III) met 50 ml oplossing met doseerpomp.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

BE279343

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 9 januari 2006
Datum van laatste verlenging: 15 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 10/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025