1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol Sandoz 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tramadol hydrochloride 50 mg

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Dit geneesmiddel bevat natrium (minder dan 1 mmol natrium per harde capsule).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Tramadol Sandoz 50 mg harde capsules is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosis moet aangepast worden aan de intensiteit van de pijn en aan de individuele gevoeligheid van elke patiënt. De laagste dosis met nog analgetische werking moet gekozen worden.

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 tramadol hydrochloride om de 4 – 6 uur, waarbij een totale dagdosis van 400 mg niet overschreden mag worden, tenzij in uitzonderlijke klinische omstandigheden.

VORMEN	**HOEVEELHEID TRAMADOL/EENHEID**	**DOSIS PER INNAME**
Capsules	50 mg/capsule	1 tot 2 capsules
GEMIDDELDE DAGELIJKSE DOSIS		**3 tot 4 innames per dag**

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 jonger dan 12 jaar
Omwille van hun hoge dosissterkte, zijn Tramadol Sandoz 50 mg harde capsules niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar. Andere meer geschikte farmaceutische vormen/sterktes moeten worden gebruikt.

Oudere patiënten
Een dosisaanpassing is gewoonlijk niet nodig bij oudere patiënten (tot een leeftijd van 75 jaar), in afwezigheid van een klinisch bewezen lever- of nierinsufficiëntie. Bij oudere patiënten (boven de 75 jaar), kan de eliminatie vertraagd zijn. Daarom moet, indien nodig, het therapeutisch interval verlengd worden in functie van de behoeften van de patiënt.

Nierinsufficiëntie/dialyse en leverinsufficiëntie
Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie wordt de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig overwogen worden naargelang de vereisten van de patiënt.

Wijze van toediening
Oraal gebruik. Dient in zijn geheel, niet gedeeld en niet gekauwd, ingenomen te worden met voldoende water. Inname mag gelijktijdig 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 gecontra-indiceerd :

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij een acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, pijnstillers, opiaten of 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 met 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 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 tramadol hydrochloride 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 opioïd-agonist is, kan tramadol de ontwenningssymptomen 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
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol Sandoz 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 Sandoz kunnen niet uitgesloten worden.

De gelijktijdige toediening van Tramadol Sandoz 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 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 veroorzaken en de kans verhogen dat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol), convulsies veroorzaken.

Concomiterend 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 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).

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

Bij studies in dieren waar tramadol gebruikt werd, werden bij zeer hoge dosissen effecten op de ontwikkeling van de organen, de beenvorming en de mortaliteit van pasgeborenen aangetoond. Er werden geen teratogene effecten waargenomen. Tramadol gaat door de placentabarrière. Men beschikt over onvoldoende bewijzen in verband met de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom mag Tramadol Sandoz 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 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). Dit kan ook verwacht worden bij het begin van de behandeling, wanneer er wijzigingen gebeuren aan de dosering alsook in verband met het gebruik van alcohol en andere centraal werkende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten gewaarschuwd worden of al dan niet rijden of het gebruik van machines geoorloofd is.

4.8 Bijwerkingen

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

De frequenties worden gedefinieerd als volgt:
Zeer vaak: ≥1/10
Vaak: ≥ 1/100, < 1/10
Soms: ≥ 1/1000, < 1/100
Zelden: ≥ 1/10 000, < 1/1000
Zeer zelden: < 1/10 000
Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bloedvataandoeningen

Soms: cardiovasculaire regulatie (posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps)[1].

Immuunsysteemaandoeningen
Zelden : allergische reactie (bijvoorbeeld dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

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

Psychische stoornissen
Zelden: hallucinaties, verwarring, slaapstoornissen, delirium[2], 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[3]

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: duizeligheid.
Vaak: hoofdpijn, slaperigheid.
Zelden: paresthesieën, bevingen, epileptiforme convulsies[4], onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope, spraakstoornissen[2].
Niet bekend: serotoninesyndroom

Oogaandoeningen
Zelden: wazig zicht, mydriasis[2], miose[2]

Hartaandoeningen
Soms: cardiovasculaire regulatie (palpitaties, tachycardie)[1].
Zelden: bradycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zelden: respiratoire depressie[5], dyspneu
Een verergering van astma.
Niet bekend: hik

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: nausea.
Vaak: constipatie, droge mond, braken.
Soms: kokhalzen, gastro-intestinale irritatie (een gevoel van druk in de 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 onderhuidaandoeningen
Vaak: zweten.
Soms: huidreacties (bijv. jeuk, uitslag, 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

Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden na een intraveneuze toediening en bij patiënten die onderhevig zijn aan fysieke stress.

[2] 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.

[3]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).

[4] Epileptiforme 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).

[5] 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).

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
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.
Bij ademhalingsdepressie, naloxon gebruiken volgens onderstaand schema:

1. Van 0,4 mg tot 2 mg naloxon inspuiten als intraveneuze bolus. Indien nodig mag een hogere dosis worden toegediend. De inspuiting mag om de 20 à 60 minuten worden herhaald.
2. Na het inspuiten van de 1e dosis als intraveneuze bolus, mag de naloxon eveneens worden toegediend via een infuus, waarbij u per uur twee derden toedient van de aanvangsdosis die als bolus werd ingespoten.
   Om te vermijden dat de hoeveelheid naloxon in het bloed afneemt, dient een tweede dosis, die de helft bedraagt van de als bolus ingespoten aanvangsdosis, intraveneus te worden toegediend 15 minuten nadat het infuus werd gestart.

Een bijkomende intensieve medische behandeling dient te worden gestart.
Het opwekken van braken is niet raadzaam gezien het risico op convulsies. Een maagspoeling in combinatie met ademhalingsondersteuning (intubatie en kunstmatige beademing) kan aangewezen zijn binnen de 2 uren die volgen op de overdosering. Actieve kool kan worden toegediend in een laxerende water- of zoutoplossing; de toe te dienen hoeveelheid bedraagt 50 g voor volwassenen en 1 g/kg voor kinderen. Gastrointestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of bij formulaties met verlengde afgifte. Bij convulsies is de toediening van een benzodiazepine (bijvoorbeeld diazepam) aangewezen. Daarnaast kan het nodig zijn om de patiënt tegen afkoeling te beschermen. Aangezien tramadol via hemodialyse of hemofiltratie slechts in geringe hoeveelheden uit het serum wordt verwijderd, volstaan hemodialyse of hemofiltratie alleen niet om een acute intoxicatie met tramadol te behandelen. In dierexperimenten had naloxone geen effect op de convulsies. In dergelijke gevallen, moet diazepam via intraveneuze weg toegediend worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere opioïden; ATC-code: N02 AX02

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

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

Pediatrische populatie
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
Tramadol wordt na orale toediening snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd in het gastro-intestinaal kanaal. Het ondergaat een weinig belangrijk first-pass effect in de lever (20 à 30 %). Na orale toediening begint het analgetisch effect na 15 minuten om na 1 à 2 uren zijn maximum te bereiken. De werkingsduur bedraagt 6 tot 8 uren.
De biodisponibiliteit van tramadol na orale toediening wordt niet aangetast door de gelijktijdige toediening van voedsel.

Distributie
Tramadol wordt breed verspreid in het organisme en bezit een hoge weefselaffiniteit (lever, nieren, milt, longen, hersenen, enz....). Tramadol is voor 20 % eiwitgebonden.

Biotransformatie
Tramadol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering en door conjugatie van de producten van de O-demethylering met glucuronzuur. Studies bij dieren hebben aangetoond dat alleen metaboliet M1 (0-demethyltramadol) een hogere analgetische activiteit (van orde 2 tot 4) bezit dan die van het moederproduct. Tramadol en zijn farmocologisch actieve metaboliet M1 worden tegelijk via metabole weg en via renale weg uitgescheiden. Daarom wordt de t ½ ß - halfwaarde uitscheidingstijd licht verlengd in geval van insufficiëntie van de lever- of nierfunctie. Deze verhoging van de t ½ ß blijft nochtans relatief gering wanneer één van de 2 functies normaal is.

De remming van één of beide soorten iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6 die een rol spelen bij de biotransformatie van tramadol kan van invloed zijn op de plasmaconcentratie van tramadol of de actieve metaboliet ervan.

Eliminatie
Tramadol wordt bijna volledig uitgescheiden langs de nieren, onder de vorm van ongewijzigd tramadol (10 tot 30%), en vooral onder de vorm van metabolieten.
De uitscheiding verloopt met een t ½ ß van ongeveer 6 uur bij een gezonde persoon.
Bij bejaarden is deze uitscheiding lichtjes vertraagd.
Bij patiënten met levercirrose of nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 5 ml/min.) wordt de uitscheiding vertraagd, zodat een aanpassing van de posologie aangewezen is.
De excretie via de gal is quasi onbeduidend.

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. De fertiliteit van de mannelijke dieren was niet verstoord. Na hogere dosissen (vanaf 50 mg/kg/dag) verminderde het percentage drachtige vrouwtjes. 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 tramadol hydrochloride. 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 nietsignificante 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

calciumwaterstoffosfaatdihydraat – natrium carboxymethylamylzetmeel (type A) – magnesiumstrearaat – titaandioxide (E 171) – geel ijzeroxide (E 172) – gelatine – Indigotine/Indigokarmijn zoveel als nodig voor één capsule.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 30, 60 of 60 x 1 capsules in PVC/Alu blisterverpakkingen.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE254344

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juli 2003
Datum van laatste verlenging: 27 april 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