

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramium 200 mg Harde capsules met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule bevat 200 mg Tramadol hydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: sucrose monostearaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met verlengde afgifte.

Harde capsules met een lichtblauwe dop en een transparant omhulsel dat witte pellets bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot hevige pijn

(Zie voorbeelden in 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tramium capsules moeten om de 24 uur worden toegediend.

De dosis moet aangepast worden aan de intensiteit van de pijn en aan de individuele gevoeligheid van de pijn. Dit geldt voor alle pijnstillende middelen. De juiste individuele dosering verlicht de pijn gedurende 24 uur zonder enige bijwerking of met verdraaglijke bijwerkingen. De laagst effectieve dosis om het analgetisch effect te bekomen moet doorgaans gebruikt worden.

Patiënten die voorheen tramadol bereidingen met onmiddellijke afgifte namen moeten hun totale dagelijkse dosis laten uitrekenen en beginnen met de best overeenkomende dosis in het Tramium bereik. Het is aanbevolen om patiënten langzaam te titreren naar hogere doses om transiënte bijwerkingen tot een minimum te beperken.

Tramium mag in geen enkel geval langer worden toegediend dan strikt noodzakelijk is (zie ook sectie 4.4.-Bijzondere waarschuwingen en gebruiksvoorzorgen). Als de aard en de ernst van de ziekte herhaald gebruik of langetermijnbehandeling met tramadol vereist, dan is voorzichtige, regelmatige monitoring gewenst (met onderbrekingen in de behandeling, indien mogelijk) om te evalueren of de behandeling moet worden voortgezet.

De dagelijkse totale dosering is maximaal 400 mg, tenzij uitzonderlijke klinische omstandigheden overschrijding toelaten.

Dosering in bijzondere patiëntengroepen

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De gebruikelijke aanvangsdosis is een capsule van 100-200 mg per dag. Als deze dosering de pijn niet verlicht moet ze worden opgedreven tot een pijnstillend effect is bereikt.

Bejaarden

Bij oudere patiënten tot 75 jaar waarvan klinisch werd bewezen dat ze geen nier –en leverinsufficiëntie hebben is het doorgaans niet nodig om de dosis aan te passen. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie van het product vertraagd worden. Daarom kan in functie van de vereisten van de patiënt het doseringsinterval, indien nodig, verlangd worden. Als de dosering wordt verhoogd moet de toestand van de patiënt nauwlettend worden gevolgd.

Patiënten met nierinsufficiëntie /dialyse

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet een verlenging van het doseringsinterval in acht genomen worden in functie van de patiënt. Tramadol is niet aanbevolen voor patiënten die lijden aan een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min). (zie sectie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en gebruiksvoorzorgen).

Patiënten met een gestoorde leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet een verlenging van het doseringsinterval in acht genomen worden in functie van de patiënt. Tramadol is tegenaangewezen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie ook 4.3. Contra-indicaties). Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie wordt tramadol niet aanbevolen (zie ook sectie 4.4. Bijzondere waarschuwingen en gebruiksvoorzorgen).

Kinderen onder 12 jaar

Niet aanbevolen.

Wijze van toediening

De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt, zonder kauwen.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramium 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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, centraal werkende pijnstillers, opioïden of psychotropische geneesmiddelen.
- Tramadol mag niet worden toegediend aan patiënten die monoamine-oxidase (MAO) remmers nemen en tot twee weken na hun stopzetting (zie. 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Onbehandelde epilepsie (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- Borstvoeding, als langetermijnbehandeling nodig is (zie ook sectie 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

- Bij ernstige luchtwegeninsufficiëntie is tramadol niet aanbevolen,
- Tramadol is niet aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie.

- Tramadol is geen geschikt vervangmiddel voor opioïdenafhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïdenagonist is kan tramadol de ontwenningssymptomen van morfine niet onderdrukken,
- Er zijn convulsies gemeld bij met tramadol behandelde patiënten die gevoelig zijn voor aanvallen of andere medicatie nemen die de aanvalsdrempel verlagen, in het bijzonder selectieve serotonine heropname remmer (SSRI), tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraal werkende pijnstillers of lokale pijnstillers. Epilepsiepatiënten die ervoor worden behandeld of patiënten die een aanval kunnen krijgen moeten alleen met tramadol worden behandeld als er dwingende redenen toe zijn. Er zijn convulsies gemeld bij patiënten die tramadol krijgen in het aanbevolen dosisbereik. Het risico kan verhoogd zijn als de tramadol doses de aanbevolen bovengrens overschrijden,
- Gelijktijdig gebruik van opioïde agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) is niet aanbevolen (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).
- Risico van gelijktijdig gebruik van gabapentinoïden of kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen:
 Gelijktijdig gebruik van Tramium en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) of kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen kan resulteren in onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden. Omwille van deze risico's, moet het gelijktijdig voorschrijven met gabapentinoïden of kalmerende geneesmiddelen voorbehouden worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer een beslissing wordt gemaakt om Tramium gelijktijdig voor te schrijven met gabapentinoïden of kalmerende geneesmiddelen, moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt, en moet de behandelingsduur zo kort als mogelijk zijn.
 De patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht, is het sterk aanbevolen om de patiënten en hun hulpverleners te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).
- *CYP2D6-metabolisme*
 Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van <bijwerkingen> van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses. Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

<i>Populatie</i>	<i>Prevalentiepercentage</i>
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afrikaans-Amerikaans	3,4% tot 6,5%
Aziatisch	1,2% tot 2%
Kaukasisch	3,6% tot 6,5%
Grieks	6,0%
Hongaars	1,9%
Noord-Europees	1% tot 2%

- *Postoperatief gebruik bij kinderen*
 Er wordt in de gepubliceerde literatuur gemeld dat tramadol, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen leidde. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol aan kinderen wordt toegediend voor postoperatieve pijnbestrijding en er dient nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.
- *Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie*
 Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, waaronder kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of

respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. <Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren>.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Bijnierinsufficiëntie

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

Gebruiksvoorzorgen:

- Tramadol moet voorzichtig worden gebruikt bij opioïdenafhankelijke patiënten, of bij patiënten met schedeltrauma, patiënten die gevoelig zijn voor convulsies, patiënten met galkanaalstoornissen, in shocktoestand, in een om onbekende redenen veranderde bewustzijnstoestand, bij problemen met het ademhalingscentrum of de ademhaling, of bij verhoogde intracraniale druk,
- Bij therapeutische doses kan tramadol ontwenningssymptomen veroorzaken.
- Mogelijke symptomen van ontwenningreacties zoals tijdens opiaatafbouw zijn: opgewondenheid, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en maagdarmsymptomen.
- Bij aanbevolen doses is het onwaarschijnlijk dat tramadol een klinisch relevante ademhalingsdepressie veroorzaakt. Wel is voorzichtigheid geboden bij toediening van tramadol aan patiënten met een bestaande ademhalingsdepressie of overmatige bronchiale secretie en bij patiënten die gelijktijdig CNS onderdrukkende middelen nemen
- Dit geneesmiddel bevat sucrose monostearaat als een bron van sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid) Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramium, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (*opioid use disorder* - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tramium 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 Tramium 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 Tramium en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

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

Serotoninesyndroom

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

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

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is tegenaangewezen om tramadol gelijktijdig te nemen met:

- Niet-selectieve MAO remmers: Risico van serotonine syndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid, zelfs coma.
- Selectieve-A MAO remmers: Extrapolatie van niet-selectieve MAO remmers: Risico van serotonine syndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid, zelfs coma.
- Selectieve B-MAO remmers: Centrale excitatie, symptomen die doen denken aan een serotonine syndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid, zelfs coma.

In geval van een recente behandeling met MAO remmers is twee weken uitstel aanbevolen alvorens een behandeling met tramadol in te stellen (zie 4.3. Contra-indicaties)

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen met:

- Alcohol: Alcohol verhoogt de sedatieve werking van opioïde pijnstillers. Het effect op alertheid kan autorijden en machines bedienen gevaarlijk maken. Vermijd inname van alcoholhoudende dranken en geneesmiddelen die alcohol bevatten.
- Carbamazepine en andere enzyminducers: Risico van verminderde efficiëntie en kortere werkingsduur wegens verlaagde plasmaconcentraties van tramadol.
- Opioïde agonisten-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine): Vermindering van de pijnstillende werking door blokkering van de receptoren, met het risico van het ontwenningssyndroom.

Let op bij gelijktijdig gebruik met volgende geneesmiddelen:

- Gelijktijdig gebruik van tramadol en serotonerge medicatie, zoals selectieve serotonine heropname inhibitors (SSRIs), serotonine-norepinephrine heropname inhibitors (SNRIs), MAO inhibitors (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kan serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8). Andere opioïde derivaten (inclusief hoestmiddelen en substitutieve behandelingen) en barbituraten. Verhoogd risico op ademhalingsdepressie wat fataal kan zijn bij overdosering.
- Andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel zoals andere opioïde derivaten (inclusief hoestmiddelen en substitutieve behandelingen), barbituraten, benzodiazepines, andere anxiolytica, slaapmiddelen, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende antihypertensiva, gabapentinoïden, thalidomide en baclofen. Deze geneesmiddelen kunnen de centrale depressie versterken. Door hun effect op de alertheid is het gevaarlijk om auto te rijden en machines te bedienen.
- Gabapentinoïden of kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen:
Het gelijktijdig gebruik van opioïden met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) of kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden omwille van het additieve onderdrukkend effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moet worden gelimiteerd (zie rubriek 4.4).

- Periodieke evaluatie van de protrombinetijd is medisch aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van tramadol en warfarineverbindingen, wegens meldingen van verhoogde INR.
- Andere geneesmiddelen die CYP3A4 inhiberen zoals ketoconazol en erytromycine kunnen het metabolisme van tramadol (N-demethylatie) inhiberen en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-gedemethyleerde metaboliet. Het klinisch belang van zulke interactie is niet bestudeerd.
- Tramadol kan convulsies veroorzaken en de mogelijkheid versterken voor selectieve serotonine heropname inhibitors (SSRIs), serotonine-norepinephrine heropname inhibitors (SNRIs), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de aanvalsdrempel verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) om convulsies te veroorzaken.
- In een beperkt aantal studies verhoogde de pre- of postoperatieve toediening van de braakwerende 5-HT₃ antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.”

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Het is wenselijk om Tramium tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet te gebruiken. Vanaf het tweede trimester kan het op geregelde tijdstippen voorzichtig worden gebruikt.

Voor mensen zijn er onvoldoende gegevens om de misvormende impact van tramadol tijdens het eerste zwangerschapstrimester te evalueren. Dierstudies hebben geen teratogene effecten aangetoond maar bij hoge doses verscheen er foetotoxiciteit als gevolg van maternotoxiciteit (zie 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Zoals andere opioïde pijnstillers:

Tijdens het eerste trimester kan chronisch gebruik van tramadol bij gelijk welke dosering een ontwenningssyndroom veroorzaken bij de pasgeborene. Op het einde van de zwangerschap kunnen hoge doses – zelfs voor een kortetermijnbehandeling – ademhalingsdepressie veroorzaken 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.

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

Tramadol kan slaperigheid veroorzaken. Alcohol en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, kunnen dit effect nog versterken. De patiënt mag in dat geval niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid die beide bij meer dan 10% van de patiënten voorkomen.

Hartaandoeningen:

Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$): cardiovasculaire regulering (palpitatie, tachycardie, orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneuze toediening en bij lichamelijke gestresste patiënten.

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): bradycardie, bloeddrukstijging

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): vertigo

Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$): hoofdpijn, slaperigheid

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): veranderingen in eetlust, paresthesie, tremor, ademhalingsdepressie, epileptiforme convulsies, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.

Als de aanbevolen doses in hoge mate worden overschreden en andere centraal onderdrukkende substanties gelijktijdig worden toegediend (zie sectie 4.5), kan ademhalingsdepressie optreden.

Epileptiforme convulsies traden meestal op na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen (zie secties 4.4 en 4.5).

Niet bekend: Serotoninesyndroom

Psychische stoornissen:

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): hallucinaties, verwardheid, slaapstoornis, angst en nachtmerries. Psychische bijwerkingen kunnen optreden na toediening van Tramium, en variëren individueel in intensiteit en aard (afhankelijk van persoonlijkheid en behandelingsduur). Deze omvatten stemmingswisselingen (gewoonlijk opgetogenheid, occasioneel dysforie), veranderingen in activiteit (gewoonlijk inertie) en veranderingen in cognitieve en sensorische capaciteit (b.v. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen). Er kan zich een afhankelijkheid ontwikkelen.

Oogaandoeningen:

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): wazig zicht

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): dyspnee

Verergering van astma is gemeld, zonder dat ooit een causaal verband is aangetoond.

Niet bekend: Hik

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): nausea

Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$): braken, constipatie, droge mond

Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$): misselijkheid, maag/darimirritatie (een drukkend gevoel in de maag, opgeblazen gevoel), diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$): zweten

Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$): huidreacties (bijv. pruritus, uitslag, urticaria)

Skeletspierstelselaandoeningen:

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): spierzwakte

Lever-en galaandoeningen:

In enkele gevallen zijn verhoogde leverenzymen gemeld gelijktijdig met het therapeutisch gebruik van tramadol

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): mictiestoornissen (moeilijk plassen, dysurie en urineretentie)

Algemene aandoeningen:

Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$): vermoeidheid

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$): allergische reacties (b.v. dyspnee, bronchospasme, piepen, angioneurotisch oedeem) en anafylaxis; syndromen van ontwenningreacties, zoals bij opiaatontwenning, kunnen voorkomen: opgewondenheid, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en maag/darmsymptomen. Andere symptomen die zelden zijn waargenomen bij onderbreking van tramadol zijn: paniekaanvallen, hevige angst, hallucinaties, paresthesiën, tinnitus en ongewone symptomen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: Hypoglycemie

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramium 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 nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Ook voor andere opioïde pijnstillers zijn de typische symptomen van overdosering miosis, braken, cardiovasculaire collaps, sedatie en coma, aanvallen en ademhalingsdepressie.

Er moet ondersteuning worden gegeven: de luchtwegen moeten open worden gehouden en de cardiovasculaire functies moeten worden ondersteund. In geval van ademhalingsdepressie kan naloxon worden gebruikt voor reanimatie. Convulsies kunnen met diazepam worden beheerst.

Tramadol wordt minimaal geëlimineerd uit het serum via hemodialyse of bloedfiltrering.

Om die reden is het niet voldoende alleen hemodialyse of bloedfiltrering toe te passen voor de behandeling van acute Tramadol intoxicatie.

De verwijdering van niet-geabsorbeerd geneesmiddel door maagspoeling is nuttig, in het bijzonder als de formulering met gewijzigde afgifte is genomen.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pijnstiller, ATC code: N02AX02

Tramadol is een centraal werkende pijnstiller. Tramadol is een niet-selectieve, zuivere agonist op de μ , δ en κ opiaatreceptoren, en bindt het sterkst op de μ -receptor. Andere factoren die bijdragen tot zijn pijnstillende effecten zijn inhibitie van neuronale heropname van noradrenaline en verhoogde vrijmaking van 5-HT.

Tramadol heeft een hoestremmende werking. In tegenstelling tot morfine veroorzaken pijnstillende doses tramadol geen ademhalingsdepressie tijdens een breed interval. Tramadol heeft geen invloed op de maagdarmpmotiliteit en zijn effecten op het cardiovasculair stelsel zijn mild. De sterkte van tramadol is 1/10 – 1/6 van die van morfine.

De antinociceptieve efficiëntie van Tramium is aangetoond bij patiënten met osteoartritis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

-Absorptie: Tramadol wordt na orale toediening haast volledig geabsorbeerd, en de absolute efficiëntie is ongeveer 70 %. Tramadol metaboliseert in O-desmethyl Tramadol waarvan de pijnstillende werking bij ratten is bewezen. De eliminatiehalfwaardetijd van Tramadol is ongeveer 6 uur. De halfwaardetijd stijgt echter tot 9 met de Tramium capsules wegens de lange absorptietijd.

Na toediening van een enkele capsule van 200 mg Tramium aan een nuchtere patient was de gemiddelde maximum-inhoud concentratie van het plasma (C_{max}) 299.59 ng.ml⁻¹ (in het interval 240 - 300 ng/ml) en de mediane T_{max} was 9,59 uur (9 - 12 uur). Na aanpassing van de dosering was de efficiëntie van Tramadol in de vorm van een capsule Tramium van 200 mg compleet, vergeleken met 50 mg Tramadol met onmiddellijke afgifte. In aanwezigheid van voedsel bleven de beschikbaarheids- en gecontroleerde afgifte-eigenschappen van Tramium capsules behouden, zonder teken van dosisdumping. Bovendien heeft een steady-state studie aangetoond dat een capsule van 200 mg Tramium een alomvattende systemische predispositie heeft die overeenkomt met een onmiddellijk geabsorbeerd product (onmiddellijke-afgifte capsule 50 mg). De verstrooiing van de patiënten die deelnamen aan de studie was niet groter dan die van de referentiegroep.

- Distributie: Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit met een schijnbaar distributievolume van 203 ± 40 liter na orale dosering bij gezonde vrijwilligers. Eiwitbinding is beperkt tot 20%.

- Biotransformatie: Bij mensen wordt tramadol hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering en conjugatie van de O-demethylatieproducten met glucuronzuur. Slechts O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er zijn aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de andere metabolieten. Tot dusver zijn er elf metabolieten in de urine aangetroffen. Dierproeven hebben aangetoond dat O-desmethyltramadol 2-4 maal sterker is dan de moedermolecule. Zijn halfwaardetijd $t_{1/2\beta}$ (6 gezonde vrijwilligers) is 7.9 u (bereik 5.4-9.6 u) en is ongeveer gelijk aan die van tramadol.

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

- Eliminatie: Tramadol en zijn metabolieten worden vrijwel volledig uitgescheiden via de nieren. Cumulatieve urine-excretie is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. In gevallen van verminderde lever- en nierfuncties kan de halfwaardetijd iets langer zijn. Bij patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden van resp. 13.3 ± 4.9 u (tramadol) en 18.5 ± 9.4 u (O-desmethyltramadol), in een extreem geval 22.3 u en 36 u vastgesteld. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min) waren de waarden resp. 11 ± 3.2 u en 16.9 ± 3 u, in een extreme geval 19.5 u en 43.2 u.

- Lineariteit/niet-lineariteit: Tramadol heeft een lineair farmacokinetisch profiel binnen het therapeutisch dosisbereik. Een unidosis-proportionaliteitsstudie heeft een lineaire farmacokinetische respons bevestigd (t.o.v. tramadol en O-desmethyltramadol) na toediening van de 100 mg, 150 mg en 200 mg capsules.

Het verband tussen serumconcentraties en de pijnstillende werking is dosisafhankelijk, maar varieert aanzienlijk in geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml is gewoonlijk effectief.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens geven geen specifiek risico voor mensen op basis van conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, gentoxiciteit of carcinogeniteit. Studies van tramadol bij ratten en konijnen hebben geen teratogene effecten aangetoond, wel was er embryotoxiciteit in de vorm van vertraagde ossificatie. Vruchtbaarheid, voortplantingscapaciteit en ontwikkeling van nakomelingen waren onaangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule bevat:

Microkristallijn cellulose
Sucrose monostearaat
Hypromellose
Talk
Polysorbaat 80
Polyacrylaat
Simethicon
Magnesiumstearaat

Het omhulsel van de capsule

Indigo karmijn (E132)
Titaniumdioxide (E171)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 20, 30, 50, 60 en 100 harde capsules in blister (PVC/Aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel

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

BE249121

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

Datum van eerste vergunning: 4 februari 2002
Datum van laatste hernieuwing: 11 februari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van FAGG
(<http://www.afmps.be/nl>)