SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 56,05 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 150 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 84,07 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 112,1 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

100 mg tablet met verlengde afgifte:
Platte, ronde, dubbel gelaagde tablet met facet, initiële laag wit en groene laag met vertraagde afgifte met markering "T R 100R" aan één zijde.

150 mg tablet met verlengde afgifte:
Platte, ronde, dubbel gelaagde tablet met facet, initiële laag wit en groene laag met vertraagde afgifte met markering "T R 150R" aan één zijde.

200 mg tablet met verlengde afgifte:
Platte, ronde, dubbel gelaagde tablet met facet, initiële laag wit laag en groene laag met vertraagde afgifte met markering "T R 200R" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosering moet worden aangepast volgens de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de patiënt. Dagelijkse doses van 400 mg tramadolhydrochloride mogen niet overschreden worden, behalve in speciale klinische omstandigheden.

Tramadolhydrochloride mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden toegediend. Indien, gezien de aard en ernst van de aandoening, een chronische pijnbehandeling met Tramadol Sandoz noodzakelijk is, moet zorgvuldig en regelmatig worden nagegaan (indien nodig door het inlassen van onderbrekingen in de behandeling) of en in hoeverre verdere behandeling noodzakelijk is.

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar
De gebruikelijke begindosis is 100 mg tramadolhydrochloride tweemaal daags, 's morgens en 's avonds. Als de pijnverlichting ontoereikend is, kan de dosering opgetitreerd worden tot 150 mg of 200 mg tramadolhydrochloride tweemaal daags.

Ouderen
Een aanpassing van de dosering is gewoonlijk niet noodzakelijk bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie vertraagd zijn. Daarom moet zo nodig het dosisinterval worden verlengd volgens de vereisten van de patiënt.

Nierinsufficiëntie/dialyse en leverinsufficiëntie
Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij die patiënten moet een verlenging van het dosisinterval zorgvuldig worden overwogen naargelang van de vereisten van de patiënt. Bij patiënten met ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie wordt het gebruik van Tramadol Sandoz niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten
Tramadol Sandoz is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De tabletten met verlengde afgifte moeten in hun geheel, zonder te breken of kauwen, met voldoende vloeistof worden ingenomen. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opiaten of psychotrope geneesmiddelen
- Patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen of die deze middelen binnen de afgelopen 14 dagen hebben ingenomen (zie rubriek 4.5).
- Epilepsie die onvoldoende onder controle is met behandeling
- Voor gebruik bij narcoticaontwenningsbehandeling.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadolhydrochloride mag alleen met de grootste zorg worden gebruikt bij opiaatafhankelijke patiënten, patiënten met een verwonding aan het hoofd, shock, een verminderd bewustzijnsniveau van onbekende oorsprong, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, een verhoogde intracraniale druk.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opiaten, mag tramadolhydrochloride uitsluitend met voorzichtigheid worden gebruikt.

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.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten behandeld worden voor ademhalingsdepressie of in het geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (zie rubriek 4.5) of indien de aanbevolen dosering aanzienlijk wordt overschreden (zie rubriek 4.9), omdat de mogelijkheid van ademhalingsdepressie niet uitgesloten kan worden in deze situaties.

Risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen
Gelijktijdig gebruik van tramadol en sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Als gevolg van deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om tramadol gelijktijdig voor te schrijven met sedativa, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden.

De patiënten moeten nauwgezet worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aangeraden om patiënten en hun zorgverleners te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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

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:

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%

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.

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.

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die de aanbevolen dosering tramadol gebruikten. Het risico kan toenemen indien de aanbevolen dagelijkse hoogste doseringslimiet (400 mg) wordt overschreden. Daarnaast kan tramadol bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulten kunnen verlagen, het risico op insulten doen toenemen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of zij die gevoelig zijn voor insulten, mogen alleen met tramadolhydrochloride worden behandeld indien de omstandigheden dat noodzakelijk maken.

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.

Bij patiënten met een neiging tot drugsmisbruik of afhankelijkheid, mag de behandeling met tramadolhydrochloride uitsluitend voor korte periodes en onder strikt medisch toezicht worden toegediend.

Tramadolhydrochloride is niet geschikt als vervangingsmiddel bij opiaatafhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïde agonist is, kan tramadol de ontwenningssymptomen na stopzetting van morfine niet onderdrukken.

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

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol Sandoz mag niet gecombineerd worden met monoaminooxidaseremmers (MAO-remmers) (zie rubriek 4.3).
Bij patiënten die MAO-remmers hebben gekregen tijdens de 14 dagen voorafgaand aan het gebruik van het opiaatpethidine, zijn levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de respiratoire en de cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten tijdens behandeling met tramadolhydrochloride.

Concomitante toediening van tramadolhydrochloride met andere producten die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals alcohol, kan de effecten op het CZS potentiëren (zie rubriek 4.8).

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

Sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen:
Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico van sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden omwille

van het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosis en duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

De resultaten van farmacokinetische studies tot nog toe hebben uitgewezen dat het onwaarschijnlijk is dat er klinisch relevante interacties optreden bij concomitante of vroegere toediening van cimetidine (een enzymremmer).
Gelijktijdige of eerdere toediening van carbamazepine (enyzminductor) kan het analgetische effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

Tramadol kan convulsies uitlokken en kan 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 en tetrahydrocannabinol), convulsies veroorzaken.

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotoninerge geneesmiddelen 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).

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Tramadol dringt door de placenta. Experimenteel dieronderzoek met tramadol bij erg hoge doses bracht effecten aan het licht op de orgaanontwikkeling, ossificatie en neonatale mortaliteit. Er werden geen teratogene effecten waargenomen. Er zijn te weinig gegevens bekend over de veiligheid van tramadol**hydrochloride** tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom mag Tramadol Sandoz niet worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Tramadolhydrochloride toegediend vóór of tijdens de bevalling heeft geen effect op de uteriene contractiliteit. Bij pasgeborenen kan het veranderingen induceren in de ademhalingsfrequentie die gewoonlijk klinisch niet relevant zijn. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot neonatale ontwenningsverschijnselen.

Borstvoeding
Ongeveer 0,1% van de maternale dosis tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. In de onmiddellijke post-partumperiode komt de gemiddelde hoeveelheid tramadol die borstgevoede zuigelingen binnenkrijgen, bij een maternale orale dagelijks dosering tot 400 mg, overeen met 3% van de maternale dosis op basis van lichaamsgewicht. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is meestal niet nodig na een enkelvoudige dosis tramadol.

Vruchtbaarheid
Post-marketing bewakingsgegevens suggereren geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid. Dieronderzoek heeft geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid aangetoond.

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

Tramadolhydrochloride kan, zelfs wanneer het volgens voorschrift wordt gebruikt, bijwerkingen veroorzaken zoals slaperigheid, duizeligheid en wazig zicht. Hierdoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen. Dit geldt met name in combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid, beide bij meer dan 10% van de patiënten voorkomend.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zelden: veranderingen in eetlust
Niet bekend: hypoglykemie

Psychische stoornissen
Zelden: hallucinaties, verwarde toestand, slaapstoornissen, delirium, angst en nachtmerries

Psychische bijwerkingen kunnen na gebruik van tramadolhydrochloride optreden, deze variëren wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naargelang persoonlijkheid en duur van de medicatie) variëren. Daaronder vallen stemmingsveranderingen (gewoonlijk euforische gemoedstoestand, soms dysforie), veranderingen van activiteit (gewoonlijk minder, soms meer activiteit), veranderingen van de cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen); er kan geneesmiddelenafhankelijkheid optreden.
Symptomen van ontwenningssyndroom, die vergelijkbaar zijn met de symptomen die optreden na stopzetting van opiaten, kunnen optreden: agitatie, angst, zenuwachtigheid, insomnia, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen, die zeer zelden zijn gezien bij stopzetting van tramadol, omvatten: paniekaanvallen, hevige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongewone CZS-symptomen (d.w.z. verwarde toestand, wanen, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: duizeligheid
Vaak: hoofdpijn, somnolentie
Zelden: paresthesie, tremor, convulsies, onwillekeurige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope, spraakstoornissen

Convulsies traden voornamelijk op na toediening van hoge doses tramadolhydrochloride of na gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Niet bekend: serotoninesyndroom, slaapapneu syndroom (zie rubriek 4.4)

Oogaandoeningen
Zelden: wazig zicht, mydriase, miose

Hartaandoeningen
Soms: cardiovasculaire regulatie (palpitatie, tachycardie). Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden bij intraveneuze toediening van tramadolhydrochloride en bij patiënten die fysiek belast worden.
Zelden: bradycardie

Bloedvataandoeningen
Soms: cardiovasculaire regulatie (posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps) Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden bij intraveneuze toediening van tramadolhydrochloride en bij patiënten die fysiek belast worden.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zelden: ademhalingsdepressie, dyspneu Als de aanbevolen doses aanzienlijk worden overschreden en andere centraal onderdrukkende middelen gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.5), kan ademhalingsdepressie optreden.
Niet bekend: hik

Verergering van astma werd gemeld, hoewel er geen causaal verband gevonden werd.

Maag- en darmaandoeningen
Zeer vaak: nausea
Vaak: constipatie, droge mond, braken
Soms: braakneigingen, gastro-intestinaal ongemak (een gevoel van druk op de maag, opgeblazen gevoel), diarree

Lever- en galaandoeningen
In enkele geïsoleerde gevallen is een toename van leverenzymwaarden gemeld in een tijdsrelatie met het therapeutisch gebruik van tramadolhydrochloride.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: hyperhidrose
Soms: huidreacties (bv. jeuk, uitslag, netelroos)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zelden: motorische zwakte

Nier- en urinewegaandoeningen
Zelden: mictiestoornissen (dysurie en urineretentie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: vermoeidheid

Onderzoeken
Zelden: stijging van de bloeddruk

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 kunnen bij vergiftiging met tramadolhydrochloride vergelijkbare symptomen verwacht worden als bij andere centraal werkzame analgetica (opiaten). Hieronder vallen in het bijzonder miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot een comateuze toestand, convulsies en ademhalingsdepressie tot ademhalingsstilstand.
Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling
Hier gelden de algemene noodmaatregelen. Houd de luchtwegen (aspiratie!) open, en houd de ademhaling en bloedsomloop in stand, al naar gelang de symptomen.

Het antidotum voor ademhalingsdepressie is naloxon. Bij dierproeven bleek naloxon echter niet te werken tegen convulsies. In dat geval dient diazepam intraveneus te worden toegediend.

In het geval van vergiftiging met orale toedieningsvormen, wordt gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of maagspoeling uitsluitend binnen 2 uur na inname van tramadolhydrochloride aangeraden. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in het geval van vergiftiging met extreem grote hoeveelheden of toedieningsvormen met verlengde afgifte.

Tramadol wordt minimaal uit het serum verwijderd door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is behandeling van acute intoxicatie met tramadolhydrochloride met hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt voor detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, andere opiaten
ATC-code: N02AX02

Werkingsmechanisme
Tramadolhydrochloride is een centraal werkend opiaatanalgeticum. Het is een niet-selectieve zuivere agonist op μ-, δ- en κ-opiaatreceptoren met een hogere affiniteit voor de μ-receptor. Andere mechanismen die kunnen bijdragen tot het analgetische effect zijn inhibitie van neuronale heropname van noradrenaline en een versterking van de afgifte van serotonine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Tramadol heeft een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine hebben analgetische doses van tramadolhydrochloride over een breed spectrum geen ademhalingsonderdrukkend effect. Ook wordt

de motiliteit van het maagdarmstelsel minder beïnvloed. De effecten op het cardiovasculaire stelsel lijken gering te zijn. De sterkte van tramadol is vastgesteld op 1/10 (een tiende) tot 1/6 (een zesde) van die van morfine.

Pediatrische patiënten
Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2.000 pediatrische patiënten met een leeftijd gaande van pasgeboren 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 tramadolhydrochloride 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 bij volwassen en pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Tramadolhydrochloride wordt na orale toediening voor meer dan 90% geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70%, onafhankelijk van gelijktijdige voedselinname. Het verschil tussen geabsorbeerd tramadol en ongemetaboliseerd beschikbaar tramadol wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het lage first-pass effect. Het first-pass effect na orale toediening is maximaal 30%.

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit ($V_{d,\beta}$= 20 3± 40 l). De eiwitbinding is ongeveer 20%.

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

Distributie
Tramadol gaat door de bloed-hersenbarrière en de placenta. Zeer kleine hoeveelheden van tramadol en de O-desmethylderivaat worden teruggevonden in de moedermelk (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

Biotransformatie
Tramadol wordt bij mensen voornamelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering en door de conjugatie van de O-demethylproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Bij andere metabolieten bestaan er grote interindividuele kwantitatieve verschillen. Tot op heden zijn in de urine 11 metabolieten aangetroffen. Uit dierproeven is gebleken dat de werking van O-desmethyltramadol een factor 2-4 sterker is dan die van de moedersubstantie. De halfwaardetijd $t_{1/2,\beta}$ (zes gezonde proefpersonen) bedraagt 7,9 uur (5,4-9,6 uur) en is ongeveer hetzelfde als die van tramadol.

De remming van een of beide iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij biotransformatie van tramadol, kan de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet beïnvloeden.

Eliminatie
Onafhankelijk van de manier van toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2,\beta}$) ongeveer 6 uur. Bij patiënten boven de 75 jaar kan deze tijd met ongeveer een factor 1,4 zijn verlengd. Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve urine-uitscheiding is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. Bij een lever- of

nierfunctiestoornis kan de halfwaardetijd enigszins verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden vastgesteld van 13,3 ± 4,9 uur (tramadol) en 18,5 ± 9,4 uur (O-desmethyltramadol), en in een extreem geval respectievelijk 22,3 uur en36 uur. Bij patiënten met een nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min) bedroegen de waarden respectievelijk 11 ± 3,2 uur en 16,9 ± 3 uur, en in een extreem geval respectievelijk 19,5 uur en 43,2 uur

Lineariteit
Binnen het therapeutische doseringsbereik heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

De relatie tussen serumconcentratie en analgetische werking is dosisafhankelijk, maar varieert aanzienlijk in geïsoleerde gevallen. Over het algemeen is een serumconcentratie van 100-300 ng/ml werkzaam.

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 bij volwassenen, wanneer een aangepaste dosis werd gegeven per lichaamsgewicht, maar met een hogere tussenproefpersoon-variabiliteit bij kinderen van 8 jaar en jonger.
Bij kinderen jonger dan 1 jaar, werd de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar 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 volwassen 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 bij kinderen tot 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 tot 26 weken aan ratten en honden, alsook orale toediening gedurende 12 maanden aan honden, geven op grond van hematologische, klinisch-chemische en histologische onderzoeken geen aanwijzingen voor door de stof veroorzaakte veranderingen. Slechts na hoge doseringen, die aanzienlijk boven de therapeutische dosis lagen, traden verschijnselen in het centrale zenuwstelsel op: rusteloosheid, salivatie, convulsie en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale doses van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht, honden bovendien 20 mg/kg lichaamsgewicht rectaal toegediend, zonder enige reactie.

Tramadol-doseringen vanaf 50 mg/kg/dag veroorzaakten bij ratten toxische effecten bij de moeder en leidden tot een hogere sterfte onder de pasgeboren ratten. In de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op in de vorm van stoornissen van de ossificatie en verlate opening van de vagina en ogen. De vruchtbaarheid van de mannelijke en vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed. Bij konijnen traden vanaf 125 mg/kg toxische effecten bij de moeder en skeletafwijkingen in de nakomelingen op.

In enkele *in-vitro* testsystemen was sprake van mutagene effecten. Bij *in-vivo* onderzoeken waren er geen aanwijzingen voor een mutageen effect. Tramadol kan op grond van de tot op heden verworven kennis geclassificeerd worden als niet-mutagene stof.

Er is onderzoek verricht bij ratten en muizen naar het oncogene potentieel van tramadol. Uit het onderzoek bij ratten bleek geen stofgerelateerde toename van de tumorincidentie. Uit het onderzoek bij muizen werd een verhoogde kans op levercel-adenomen bij mannetjes (een dosisafhankelijke, niet-significante stijging vanaf 15 mg/kg) en een toenemend aantal longtumoren bij vrouwtjes van alle dosisgroepen (significant, maar onafhankelijk van de dosis) geconstateerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Laag met verlengde afgifte:
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Povidon K 25
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij silica
Gehydrogeneerde ricinusolie
Aluminiumhydroxide
Indigokarmijn (E132)
Quinoline geel (E104)

Laag met onmiddellijke afgifte:
Calciumwaterstoffosfaat dihydraat
Natrium zetmeelglycolaat (type A)
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Colloïdaal watervrij silica

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het geneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten met verlengde afgifte zijn verpakt in PP aluminium doordrukstrips, die verpakt zijn in een doos.

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten met verlengde afgifte.
Ziekenhuisverpakkingen: 60x1 en 150 tabletten met verlengde afgifte

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

6.6 Bijzondere voorzorgen voor verwerking 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

Tramadol Sandoz 100 mg tabletten met verlengde afgifte: BE235557
Tramadol Sandoz 150 mg tabletten met verlengde afgifte: BE235566
Tramadol Sandoz 200 mg tabletten met verlengde afgifte: BE235575

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2002
Datum van laatste hernieuwing: 26 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening/goedkeuring van de tekst: 01/2026