

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol Krka 50 mg/1 ml oplossing voor injectie/infusie
Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tramadol Krka 50 mg/1 ml oplossing voor injectie/infusie

1 ml oplossing voor injectie/infusie (1 ampul) bevat 50 mg tramadolhydrochloride.

Hulpmiddel met bekend effect:

1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 0,701 mg natrium.

Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie

2 ml oplossing voor injectie/infusie (1 ampul) bevat 100 mg tramadolhydrochloride. 1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 50 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

2 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 1,402 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

De oplossing voor injectie/infusie is een heldere, kleurloze oplossing, vrijwel vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen.

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

Tenzij anders voorgeschreven, moet Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie als volgt worden toegediend:

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

Doseringsvorm	Enkele dosis	Maximale dagdosis
Tramadol Krka 50 mg/1 ml	50 tot 100 mg	400 mg

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 2 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

oplossing voor injectie/infusie	elke 4 tot 6 uur (1 tot 2 ampules) (zie rubriek 5.1)	(tot 8 ampules)
Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie	100 mg elke 4 tot 6 uur (1 ampule) (zie rubriek 5.1)	400 mg (tot 4 ampules)

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

Als bij ernstige pijn de vraag waarschijnlijk hoger is, kan de hogere eenmalige dosis Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie (100 mg tramadolhydrochloride) worden toegediend als initiële dosis.

Afhankelijk van de pijn duurt het effect 4-6 uur. Voor de behandeling van ernstige postoperatieve pijn kunnen zelfs hogere doses nodig zijn voor on-demand analgesie in de vroege postoperatieve periode. Vereisten over een periode van 24 uur zijn over het algemeen niet hoger dan bij conventionele toediening.

Oudere patiënten

Gewoonlijk is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever-of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom dient het doseringsinterval, indien nodig, in functie van de behoeften van de patiënt te worden verlengd.

Patiënten met nierinsufficiëntie/dialyse en leverfunctiestoornis

De eliminatie van tramadol is vertraagd bij patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, in functie van de behoeften van de patiënt.

In geval van ernstige nier- en / of ernstige leverinsufficiëntie, worden Tramadol Krka 50 mg/1 ml oplossing voor injectie/infusie of Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie niet aanbevolen.

Pediatrische populatie

Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie is niet geschikt voor kinderen jonger dan 1 jaar. Kinderen 1 tot en met 11 jaar krijgen een enkele dosis van 1 tot 2 mg tramadolhydrochloride per kilogram lichaamsgewicht. De laagste effectieve dosis voor analgesie moet over het algemeen worden gekozen. Een dagelijkse dosis van 8 mg per kg lichaamsgewicht of 400 mg mag niet worden overschreden. De kleinere van de twee doses dienen te worden toegediend.

Voor dit doel wordt Tramadol Krka 50 mg/1 ml oplossing voor injectie/infusie of Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie verdund met water voor injecties. Voor informatie over de juiste verdunningen, zie rubriek 6.6.

Opmerking

De aanbevolen doseringen zijn bedoeld als richtlijn. De laagste effectieve dosis voor analgesie moet over het algemeen worden gekozen. Chronisch pijnbestrijding dient bij voorkeur te worden gegeven op een vaste doseringsschema.

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 3 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Wijze van toediening

De oplossing voor injectie/infusie moet langzaam worden toegediend, dat wil zeggen 1 ml Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie (equivalent aan 50 mg tramadolhydrochloride) per minuut, of verdund in infusieoplossing en infusie.

Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie kan worden toegediend door intramusculaire, intraveneuze, subcutane injectie of intraveneuze infusie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

Duur van behandeling

Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie mag in geen geval langer toegediend worden dan absoluut noodzakelijk is. Als een langdurige behandeling van de pijn met Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie 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.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol Krka wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met daarin opgenomen de duur van de behandeling en de behandeldoelen en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, of stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig, of de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie is tegenaangewezen:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie mag uitsluitend met bijzondere voorzorg gebruikt worden bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden en bij patiënten die het slachtoffer zijn van een craniaal trauma, een shock, een bewustzijnsvermindering zonder duidelijke oorzaak, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie of een verhoogde intracraniale druk.

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

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 4 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

Er werden convulsies gerapporteerd bij patiënten die tramadol kregen in de aanbevolen dosissen. Het risico op convulsies kan verhoogd zijn als de dosissen tramadolhydrochloride de bovengrens van de aanbevolen dagelijkse dosis (400 mg) overschrijden. Tramadol kan daarenboven het risico op convulsies verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die de convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5). Epileptische patiënten of patiënten die convulsies kunnen vertonen, mogen uitsluitend in dringende omstandigheden behandeld worden met tramadol.

Serotoninesyndroom

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

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

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen. Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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 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.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

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

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 5 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bv. te vroeg 5 aanvragen van een herhaalrecept). Dit omvat een beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

Tramadol is niet geschikt als substitutiebehandeling bij opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïd-agonist is, kan tramadol de ontwenningssymptomen van morfine niet onderdrukken.

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

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

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

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van <bijwerkingen> van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

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

Postoperatief gebruik bij kinderen

Er wordt in de gepubliceerde literatuur gemeld dat tramadol, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen leidde. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol aan kinderen wordt toegediend voor postoperatieve pijnbestrijding en er dient nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 6 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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>.

Natrium

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie mag niet gecombineerd worden met MAO-remmers (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten behandeld met MAO-remmers tijdens de laatste 14 dagen voor het gebruik van het opioïde pethidine, werden levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en de cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-remmers tijdens de behandeling met Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie kunnen niet uitgesloten worden.

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

De resultaten van farmacokinetische studies hebben tot nu toe aangetoond dat het weinig waarschijnlijk is dat bij gelijktijdige of vroegere toediening van cimetidine (enzym-inhibitor) klinisch belangrijke interacties zullen optreden. De gelijktijdige of vroegere toediening van carbamazepine (enzym-inductor) kan de analgetische effecten verminderen en de werkingsduur verkorten.

Het gelijktijdige gebruik van opioïden en sedativa als benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico van sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosis en duur van het gelijktijdige gebruik dienen beperkt te worden (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdige gebruik van Tramadol Krka met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden. Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropname remmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine heropname remmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen 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 coumarinderivaten (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

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

metabolisme van de actieve O-gedemethyleerde metaboliet kunnen inhiberen. Het klinisch belang van een dergelijke interactie werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.8).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierstudies met tramadol bleek bij zeer hoge doses effecten op orgaanontwikkeling, ossificatie en neonatale sterfte. 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 Krka oplossing voor injectie/infusie niet gebruikt worden door zwangere vrouwen.

Als tramadol wordt toegediend voor of tijdens de bevalling, heeft het geen invloed op de uteruscontractiliteit. De toediening van tramadol kan bij pasgeborenen aanleiding geven tot wijzigingen van de respiratoire frequentie, wat over het algemeen klinisch niet relevant is. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot ontwenningssymptomen bij de pasgeborene.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Zelfs indien het wordt ingenomen volgens de richtlijnen, kan Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie 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.

4.8 Bijwerkingen

Bij het evalueren van ongewenste effecten worden frequenties gedefinieerd als:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De meest voorkomende bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling met Tramadol Krka 50 mg oplossing voor injectie/infusie of Tramadol Krka 100 mg oplossing voor injectie/infusie, zijn misselijkheid en duizeligheid, die bij meer dan 1 op de 10 gebruikers voorkomen.

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 8 of 15
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Immuunsysteemaandoeningen

zelden: allergische reacties (bijvoorbeeld dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

Hartaandoeningen

soms: effecten op cardiovasculaire regulatie (palpitaties, tachycardie).
Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden na een intraveneuze toediening en bij patiënten die onderhevig zijn aan fysieke stress.

zelden: bradycardie.

Onderzoeken

zelden: bloeddrukstijging.

Bloedvataandoeningen

zelden: effecten op cardiovasculaire regulatie (posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps).

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

Zenuwstelselaandoeningen

zeer vaak: duizeligheid.

vaak: hoofdpijn, slaperigheid.

zelden: paresthesieën, bevingen, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope, spraakstoornissen.
Convulsies traden vooral op na de toediening van hoge dosissen tramadol of na een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

niet bekend: serotoninesyndroom

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

soms: wijzigingen in de eetlust.

niet bekend: hypoglykemie.

Psychische stoornissen

zelden: hallucinaties, verwarde toestand, slaapstoornissen, delirium, angst en nachtmerries. Men kan na de toediening van Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie ook psychische bijwerkingen waarnemen die per individu verschillen in intensiteit en aard (afhankelijk van persoonlijkheid en duur van de behandeling). Deze bijwerkingen omvatten stemmingsstoornissen (gewoonlijk euforische stemming, occasioneel dysforie), wijzigingen in de activiteit (gewoonlijk een afname van de activiteit, occasioneel een toename) en wijzigingen in de cognitieve en sensorische capaciteiten (bijvoorbeeld, in verband met het beslissingsgedrag, perceptiestoornissen). Er kan een geneesmiddelenafhankelijkheid optreden.¹ Ontwenningssymptomen, analoog aan deze die optreden tijdens een opiaatontwenning, kunnen optreden als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, insomnie, hyperkinesie, bevingen en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden werden gezien bij het stoppen van tramadol zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesieën, oorsuizingen en ongewone CZS symptomen (vbn: verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Oogaandoeningen

zelden: miosis, mydriasis, wazig zicht.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

zelden: respiratoire depressie, dyspnoe.
 Er kan een respiratoire depressie optreden, als de aanbevolen dosissen aanzienlijk overtroffen worden en als er gelijktijdig andere geneesmiddelen met een centraal deprimerende werking toegediend worden (zie rubriek 4.5).
 Een verergering van astma werd gerapporteerd, hoewel er geen causale relatie is vastgesteld.

niet bekend: hik.

Maagdarmstelselaandoeningen

zeer vaak: nausea.
 vaak: constipatie, droge mond, braken.
 soms: kokhalzen, gastro-intestinaal ongemak (zware maag, opgezwollen gevoel), diarree.

Lever- en galaandoeningen

In enkele geïsoleerde gevallen, werd er een stijging van de leverenzymen gerapporteerd tijdens het therapeutisch gebruik van tramadol.

Huid- en onderhuidaandoeningen

vaak: hyperhidrose.
 soms: huidreacties (bijv. pruritus, uitslag, urticaria).

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

zelden: motorische zwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

zelden: mictiestoornissen (dysurie en urineretentie).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

vaak: moeheid.

¹Herhaald gebruik van Tramadol Krka kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 10 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bij een intoxicatie met tramadol, kan men zich in principe verwachten aan analoge symptomen als die veroorzaakt door andere centraal werkende analgetica (opioïden). Het gaat in het bijzonder om miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en een respiratoire depressie die kan evolueren tot ademhalingsstilstand. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling

De algemene urgentiemaatregelen zijn van toepassing. De luchtwegen openhouden (inhalatie!), de ademhaling en de circulatie onderhouden in functie van de symptomen. Het antidotum in geval van respiratoire depressie is naloxone. In dierexperimenten had naloxone geen effect op de convulsies. In dergelijke gevallen, moet diazepam via intraveneuze weg toegediend worden.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere opioïden; ATC-code: N02AX02

Werkingsmechanisme

Tramadol is een opioïd analgeticum met centrale werking. Het is een niet selectieve zuivere agonist van de μ , δ en κ en 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tramadol heeft een hoeststillend effect. In tegenstelling tot morfine, hebben analgetische dosissen van tramadol over een breed 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 waarbij meer dan 2000 pediatrie patiënten in de leeftijd van neonat tot 17 jaar oud zijn. De indicaties voor pijnbehandeling die in deze proeven werden onderzocht, omvatten pijn na operatie (hoofdzakelijk abdominaal), na chirurgische tanduitzettingen, door fracturen, brandwonden en trauma's, evenals andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk gedurende 7 dagen pijnstillende behandeling nodig hebben.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 11 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Absorptie

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

Distributie

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

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Serum eiwitbinding is ongeveer 20%.

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

Biotransformatie

Bij mensen wordt tramadol hoofdzakelijk gemetaboliseerd door middel van N- en O-demethylering en vervoeging van de O-demethyleringsproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er zijn aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de andere metabolieten. Tot nu toe zijn elf metabolieten in de urine gevonden. Dierproeven hebben aangetoond dat O-desmethyltramadol krachtiger is dan de ouderstof met factor 2-4. De halfwaardetijd $t_{1/2, \beta}$ (6 gezonde vrijwilligers) is 7,9 uur (bereik 5,4-9,6 uur) en is ongeveer die van tramadol.

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

Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig uitgescheiden via de nieren. Cumulatieve urineuitscheiding is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. De eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2, \beta}$ is ongeveer 6 uur, ongeacht de wijze van toediening. Bij patiënten boven 75 jaar kan het met een factor van ongeveer 1,4 verlengd worden. In gevallen van verminderde lever- en nierfunctie kan de halvering een beetje verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose zijn halfwaardetijden van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol) in een extreem geval respectievelijk 22,3 uur en 36 uur vastgesteld. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring <5 ml/min) waren de waarden $11 \pm 3,2$ uur en $16,9 \pm 3$ uur, in een extreem geval 19,5 uur en 43,2 uur respectievelijk.

Lineariteit / non-lineariteit

Tramadol heeft een lineair farmacokinetisch profiel binnen het therapeutische doseringsbereik.

Farmacokinetische / farmacodynamische relatie (s)

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

Pediatrische populatie

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na eenmalige dosis en meerdere doses orale toediening aan patiënten van 1 jaar tot 16 jaar bleek meestal vergelijkbaar met die bij volwassenen bij aanpassing voor dosis naar lichaamsgewicht, maar met een hogere tussen-subjectvariabiliteit bij kinderen van 8 jaar en ouder.

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 12 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar zijn niet volledig gekarakteriseerd. Uit informatie uit studies die deze leeftijdsgroep bevatten, blijkt dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 voortdurend toeneemt in neonaten, en de volwassenen van CYP2D6-activiteit worden verwacht op ongeveer 1 jaar te bereiken. Bovendien kunnen onvolwassen glucuronidatiesystemen en onvolwassen nierfunctie leiden tot langzame eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 à 26 weken bij ratten en bij honden en na orale toediening gedurende 12 maanden bij honden, toonden de hematologische, biochemische en histologische studies geen enkel bewijs van wijzigingen te wijten aan het actief bestanddeel aan. Centrale nerveuze manifestaties traden enkel op na hoge dosissen, die aanzienlijk hoger lagen dan de therapeutische dosis: rusteloosheid, salivatie, convulsies en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale dosissen van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht en bij honden werden rectale dosissen van 20 mg/kg lichaamsgewicht getolereerd, zonder dat ze abnormale reacties vertoonden.

Bij ratten gaven dosissen tramadol vanaf 50 mg/kg/dag aanleiding tot toxische effecten bij de moederdieren en een toename van de mortaliteit bij de pasgeboren ratten. Bij de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op onder de vorm van ossificatie-stoornissen en verlating van de opening van de vagina en de ogen. Mannelijke en vrouwelijke fertiliteit was niet verstoord. Bij het konijn, toonde men vanaf dosissen van 125 mg/kg toxische effecten aan bij de moeders en skeletafwijkingen bij de nakomelingen.

Men vond in sommige in vitro testen bewijzen voor een mutageen effect. Bij in vivo studies werden deze effecten niet aangetoond. Volgens de ervaring die tot nu toe bekomen werd, kan tramadol als niet mutageen beschouwd worden.

Er werden studies uitgevoerd bij ratten en muizen naar het carcinogeen vermogen van tramadolhydrochloride. De studie bij ratten gaf geen aanwijzingen van een verhoogde tumorincidentie, te wijten aan het actief bestanddeel. In de studie bij muizen, noteerde men een verhoogde frequentie van levercel-adenomen bij de mannelijke dieren (dosisafhankelijke niet-significante toename vanaf 15 mg/kg) en een toegenomen aantal longtumoren bij de vrouwtjes voor alle dosisgroepen (significante toename, maar niet dosisafhankelijk).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij natriumacetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6 en 12.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 13 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Chemische en fysieke stabiliteit in gebruik is aangetoond gedurende 24 uur tot 25°C met de volgende infusieoplossingen:

- natriumbicarbonaat 4,2%
- Ringer's oplossing

Chemische en fysieke stabiliteit in gebruik is aangetoond gedurende 5 dagen tot 25°C met de volgende infusieoplossingen:

- 0,9% natriumchloride,
- 0,18% natriumchloride en 4% glucose (dextrose),
- natrium lactaatverbinding
- 5% glucose (dextrose)

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en gebruiksomstandigheden voor gebruik verantwoordelijk voor de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tramadol Krka 50 mg/1 ml oplossing voor injectie/infusie

Ampul gemarkeerd met rode vlek en blauwe ring (Ph. Eur. Glas type I, helder glas): 1, 5, 10, 20, 25 en 100 ampullen van 1 ml oplossing voor injectie/infusie, verpakt in PVC-aluminium blisterverpakking, in een doos.

Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie

Ampul gemarkeerd met rode vlek en groene ring (Ph. Eur. Glas type I, helder glas): 1, 5, 10, 20, 25 en 100 ampullen van 2 ml oplossing voor injectie/infusie, verpakt in PVC - aluminium blisterverpakking, in een doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie kan gedurende maximaal 24 uur met een concentratiebereik van 0,2 mg/ml tot 5,0 mg/ml worden gemengd met 4,2% natriumbicarbonaat en Ringer's oplossing en gedurende maximaal 5 dagen met de volgende infusieoplossingen:

- 0,9% natriumchloride
- 0,18% natriumchloride en 4% glucose
- natrium lactaatverbinding
- 5% glucose

In het volgende overzicht worden de concentraties weergegeven die na verdunning met water voor injecties worden bereikt.

met water voor injecties		Geeft de volgende concentraties
Tramadol Krka 50 mg/1 ml oplossing voor injectie/infusie	Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie	

PI_Text073388 1	- Updated:	Page 14 of 15
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Voorbeeld: We willen een dosis van 1,5 mg tramadolhydrochloride per kilogram lichaamsgewicht geven aan een kind met een gewicht van 45 kg. Hiervoor is 67,5 mg tramadolhydrochloride nodig. Verdun 2 ml Tramadol Krka 50 mg/1 ml oplossing voor injectie/infusie (equivalent aan twee 1 ml ampullen) of 2 ml Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie (equivalent aan een 2 ml ampul) met 4 ml water voor injecties. Dit geeft een concentratie van 16,7 mg tramadolhydrochloride per milliliter. Uit de verdunde oplossing worden 4 ml (ongeveer 67 mg tramadolhydrochloride) toegediend.

De ongebruikte inhoud van de geopende ampullen van Tramadol Krka oplossing voor injectie/infusie dient weggegooid te worden.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Tramadol Krka 50 mg/1 ml oplossing voor injectie/infusie	BE530213
Tramadol Krka 100 mg/2 ml oplossing voor injectie/infusie	BE530222

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/05/2018
Datum van laatste verlenging: 05/07/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024