

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol EG 100 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 100 mg tramadolhydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

1 ml oplossing bevat 200 mg sucrose en 1 mg polysorbaat 20.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor oraal gebruik, oplossing.

Heldere, kleurloze of licht geelachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot hevige pijn.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de pijngevoeligheid van de individuele patiënt. De doses mogen niet vaker toegediend worden dan om de 4 uur. De duur van het analgetische effect hangt af van de intensiteit van de pijn en duurt 4 tot 8 uur.

De behandeling dient van korte duur te zijn en met tijdsintervallen plaats te vinden aangezien afhankelijkheid kan optreden met tramadol. De gunstige effecten van langdurig gebruik dienen regelmatig opnieuw te worden onderzocht om zeker te zijn dat ze opwegen tegen de risico's op verslaving (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De normale enkelvoudige dosis bedraagt 50 mg tramadolhydrochloride (20 druppels Tramadol EG). Indien de pijn 30 – 60 minuten na toediening van 50 mg tramadolhydrochloride niet adequaat vermindert, is toediening van een andere enkelvoudige dosis van 50 mg tramadolhydrochloride mogelijk.

In geval van ernstige pijn waarbij geen adequate analgesie kan verkregen worden, dient een enkelvoudige dosis van 100 mg tramadolhydrochloride te worden toegediend. Indien de pijn niet vermindert dient de dosering verhoogd te worden tot de pijn verdwenen is.

De totale dagdosering mag niet meer dan 400 mg bedragen behalve in bepaalde klinische omstandigheden.

Bejaarde patiënten

Bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom dient, indien nodig, het doseringsinterval te worden verlengd afhankelijk van de noden van de patiënt.

Nierinsufficiëntie/dialyse en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol verlengd. Bij deze patiënten dient een verlenging van de doseringsintervallen voorzichtig te worden overwogen afhankelijk van de noden van de patiënt.

Tramadol is gecontra-indiceerd bij patiënten die aan ernstige nierinsufficiëntie en/of ernstige leveraandoening lijden.

Kinderen van 1 tot 12 jaar

Kinderen van 1 tot 12 jaar krijgen een enkelvoudige dosis van 1-2 mg tramadolhydrochloride per kg lichaamsgewicht. Een totale dagelijkse dosis van 8 mg werkzaam bestanddeel/kg lichaamsgewicht, respectievelijk een maximum van 400 mg mag niet overschreden worden behalve in bepaalde klinische omstandigheden (zie rubriek 5.1).

De onderstaande tabel geeft typische voorbeelden van de respectievelijke leeftijdsgroepen (1 druppel Tramadol EG 100 mg bevat ongeveer 2,5 mg tramadolhydrochloride):

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Aantal druppels
1 jaar	10kg	4-8
3 jaar	15kg	6-12
6 jaar	20kg	8-16
9 jaar	30kg	12-24
11 jaar	45kg	18-36

Wijze van toediening

De druppels moeten worden ingenomen met een voldoende hoeveelheid vloeistof of op een suikerklontje, onafhankelijk van de maaltijden.

Opmerking

De aanbevolen doses gelden als richtlijn. Over het algemeen dient de laagste doeltreffende pijnstillende dosis te worden gebruikt. Chronische pijn wordt bij voorkeur onder controle gehouden op basis van een vast doseringsschema.

Duur van de behandeling

Tramadol mag nooit langer gebruikt worden dan absoluut noodzakelijk voor het bestrijden van de pijn.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol EG 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 voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Acute intoxicatie door alcohol, slaapmiddelen, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen.
- Tramadol mag niet worden toegediend aan patiënten die monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) innemen of die de inname ervan sinds minder dan twee weken stopgezet hebben.
- Bij patiënten met epilepsie die niet adequaat gecontroleerd wordt door een behandeling.
- Tramadol mag niet worden gebruikt voor een ontwenningsskuur van narcotica.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

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

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramadol EG, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tramadol EG 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 EG 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 EG 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

Tramadol is niet geschikt als substituuat voor patiënten die verslaafd zijn aan opioïden. Hoewel het een opioïdeagonist is, is tramadol niet in staat ontwenningssverschijnselen van morfine tegen te gaan.

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.

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.

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

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.

Voorzorgen

Convulsies werden gesignaleerd bij inname van therapeutische dosissen en het risico kan vergroten bij dosissen die de normale maximale dagelijkse hoeveelheid overschrijden (400 mg tramadol). Patiënten die aan epilepsie lijden of aanleg hebben voor aanvallen mogen enkel met tramadol worden behandeld als daar dwingende redenen toe zijn. Het risico voor convulsies kan toenemen bij patiënten die tramadol en bijkomende medicatie innemen die de aanvalsdrempel kan verlagen. (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten gevoelig voor opioïden mag Tramadol EG enkel met voorzichtigheid gebruikt worden.

Tramadol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt door aan opioïden verslaafde patiënten, patiënten met een hoofdletsel, een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn van onbekende oorsprong en door patiënten met aanleg voor convulsieve stoornissen of personen die in shocktoestand verkeren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden voor ademhalingsdepressie, of wanneer tegelijkertijd middelen worden toegediend die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (zie rubriek 4.5) of wanneer de aanbevolen dosering significant overschreden wordt (zie rubriek 4.9), aangezien in deze omstandigheden de mogelijkheid van ademhalingsdepressie niet kan worden uitgesloten.

Risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Tramadol EG en sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt Tramadol EG gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (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.

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.

Excipiënten

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Kan schadelijk zijn voor de tanden.

Dit middel bevat polysorbaat 20. Polysorbaten kunnen de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen beïnvloeden (bv. verhoging van de gastro-intestinale absorptie).

Dit middel bevat 0,56 mg natrium (minder dan 1 mmol natrium (23 mg)) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tramadol mag niet samen worden genomen met MAO-remmers (zie rubriek 4.3). Bij patiënten die met MAO-remmers behandeld worden tijdens de 14 dagen die het gebruik van de opioïd pethidine, voorafgaan, werden levensbedreigende interacties op het centraal zenuwstelsel, de ademhalings- en cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-remmers kunnen niet uitgesloten worden tijdens de behandeling met Tramadol.

De gelijktijdige toediening van tramadol met andere centraal werkende geneesmiddelen alsook alcohol kunnen de effecten op het CZS versterken (zie rubriek 4.8).

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

Het gelijktijdig innemen van carbamazepine (een enzyminductor) vermindert duidelijk de serumconcentraties van tramadol, reduceert zijn analgetisch effect en de duur van zijn werking. De resultaten van farmacokinetische studies hebben tot nog toe getoond dat bij gelijktijdige of eerdere inname van cimetidine (enzymremmer) er waarschijnlijk geen klinisch relevante interacties zullen optreden.

De combinatie met gemengde agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) en tramadol is niet aan te raden, omdat het analgetische effect van een zuivere agonist theoretisch in dergelijke omstandigheden kan verminderen.

Tramadol kan convulsies opwekken en het risico verhogen op convulsies veroorzaakt door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals fluoxetine of fluvoxamine), serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met tramadol en coumarinederivaten (bijv. warfarine) gezien rapporteringen van verhoogd INR en ecchymose bij sommige patiënten. Het mechanisme achter deze interactie is ongekend.

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

Andere actieve bestanddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erythromycine zouden het metabolisme van tramadol (N-demethylatie) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-gedemethyleerde metaboliet kunnen remmen. Het klinische belang van zo'n interactie werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.8).

Een beperkt aantal studies hebben uitgewezen dat de pre- of postoperatieve toediening van de antiemetische 5-HT₃ antagonist, ondansetron, de behoeften aan tramadol verhoogde bij patiënten met postoperatieve pijn. Hoewel dit niet getest werd, zou men verwachten dat andere 5-HT₃-receptorantagonisten op een gelijkaardige manier met tramadol reageren.

Sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en betrouwbare studies beschikbaar betreffende het gebruik van tramadol bij zwangere vrouwen. Dierstudies wezen op het effect op de ontwikkeling van de organen, de beenvorming en neonatale mortaliteit bij voor het moederdier toxische doses bij ratten en konijnen. Teratogene effecten werden niet waargenomen. Daarom mag tramadol enkel worden gebruikt bij zwangerschap wanneer het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Indien onderdrukking van de pijn door middel van opioïden aangewezen is bij zwangerschap, dan dient de inname van tramadol tot enkelvoudige dosissen te worden beperkt. Chronisch gebruik van tramadol in geval van zwangerschap dient te worden vermeden aangezien tramadol de placentabarière passeert en de pasgeboren baby aan ontweningsverschijnselen kan lijden als gevolg van gewenning.

Tramadol dat werd toegediend voor of tijdens de geboorte heeft geen invloed op baarmoedercontracties. Bij zuigelingen kan het veranderingen teweegbrengen in de ademhalingsfrequentie, die gewoonlijk niet van klinisch belang zijn.

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

Zelfs wanneer tramadol volgens de instructies wordt ingenomen kan het slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en daardoor de reacties van personen die een voertuig besturen of machines bedienen, verminderen. Dit geldt vooral bij gelijktijdige inname van alcohol of andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken. Indien dat het geval is, mag de patiënt noch rijden noch machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van het geneesmiddel die worden signaleerd zijn misselijkheid en duizeligheid. Beide komen voor bij meer dan 10% van de patiënten.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

In deze rubriek worden de frequenties van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak (≥ 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).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: hypoglykemie

Psychische stoornissen:

Zelden: hallucinaties, verwardheid, slaapstoornissen, delirium, angst en nachtmerries. Psychische neveneffecten kunnen voorkomen na inname van tramadol. Deze kunnen variëren in intensiteit en aard in functie van het individu, (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de medicatie). Ze bestaan uit wijzigingen in de gemoedstoestand (doorgaans een gevoel van euforie, soms dysforie), wijzigingen in de mate van activiteit (doorgaans een daling, soms een stijging) en in de cognitieve en zintuiglijke capaciteiten (bijv. besluitvormingsgedrag, perceptiestoornissen).

Er kan afhankelijkheid optreden.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Zelden: Wijzigingen in eetlust, paresthesie, tremor, ademhalingsdepressie, epileptiforme convulsies, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope

Indien de aanbevolen doses in belangrijke mate overschreden worden en andere centraal werkende bestanddelen tegelijk toegediend worden (zie rubriek 4.5), kan ademhalingsdepressie optreden.

Epileptiforme convulsies traden hoofdzakelijk op na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen of zelf cerebrale convulsies kunnen induceren (zie rubriek 4.5).

Niet bekend: Serotoninesyndroom, spraakstoornissen

Oogaandoeningen:

Zelden: wazig zicht

Niet bekend: mydriase

Hartaandoeningen:

Soms: Effecten op cardiovasculaire regulering (palpitatie, tachycardie, posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen vooral voorkomen bij intraveneuze toediening en bij patiënten die zich in een toestand van fysieke stress bevinden.

Zelden: bradycardie, bloeddrukstijging

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: dyspneu

Niet bekend: hik

Een verergering van astma werd ook gesignaleerd, hoewel hiervoor geen oorzakelijk verband werd vastgesteld.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, constipatie, droge mond

Soms: kokhalzen, gastro-intestinale irritatie (een gevoel van druk in de maag, zwellingen), diarree

Lever- en galaandoeningen:

In enkele geïsoleerde gevallen werd een stijging van de enzymwaarden in de lever gesignaleerd in tijdelijk verband met het therapeutische gebruik van tramadol.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: zweeten
Soms: huidreacties (bijv. pruritus, uitslag, urticaria)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zelden: motorische zwakheid

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: stoornissen van de urinelozing (moeilijkheden bij het urineren en urineretentie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid
Zelden: allergische reacties (bijv. dyspneu, bronchospasme, piepende ademhaling, angio-oedeem) en anafylaxie.

De symptomen van ontwenningverschijnselen, gelijkaardig aan diegene die optreden tijdens een opioïdontwenning kunnen zijn: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden werden waargenomen bij stopzetting van tramadol zijn onder andere: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesie, tinnitus en ongewone CZS-symptomen (d.w.z. verwardheid, waanideeën, depersonalisatie, vervreemding van de werkelijkheid, paranoia).

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol EG 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

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling
Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

In principe zijn bij intoxicatie met tramadol gelijkaardige symptomen te verwachten als diegene die optreden met andere centraal werkende analgetica (opioïden). Deze bestaan meer bepaald uit miosis, braken, cardiovasculaire collaps, sedatie en coma, aanvallen en ademhalingsdepressie, gaande tot ademhalingstilstand.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling

Afhankelijk van de symptomen dienen de algemene urgentieregels te worden gevolgd voor het openhouden van de ademhalingswegen (aspiratie!) en voor de ondersteuning van ademhaling en bloedsomloop; naloxon dient te worden gebruikt om de ademhalingsdepressie tegen te gaan; convulsies kunnen onder controle worden gehouden met diazepam.

Tramadol wordt in heel geringe mate uit het serum verwijderd via hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is de behandeling van acute intoxicatie met tramadol via hemodialyse of hemofiltratie alleen niet adequaat genoeg voor detoxificatie.

In geval van intoxicatie met orale formuleringen, is gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of door maagspoeling enkel aanbevolen binnen 2 uur na inname van tramadol. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of formuleringen met verlengde afgifte.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, andere opioïden, ATC-Code: N02AX02

Tramadol is een centraal werkend analgeticum. Het is een niet-selectieve zuivere agonist van de opioïde μ -, δ - and κ -receptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptor. Andere mechanismen die kunnen bijdragen tot zijn analgetisch effect zijn de remming van de neuronale noradrenalineheropname en het beter vrijstellen van serotonine.

Pediatrische patiënten

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis, wordt tramadol bijna volledig geabsorbeerd en de absolute biodisponibiliteit bedraagt ongeveer 70%. Het verschil tussen geabsorbeerd en beschikbaar ongewijzigd geneesmiddel zou te wijten zijn aan een laag first-pass metabolisme, dat niet hoger is dan 30% na orale toediening.

Distributie

De gegevens wijzen op een doeltreffende verdeling en een hoge weefselaffiniteit met het oog op de waarden betreffende het verdelingsvolume, die hoger zijn dan het lichaamsvolume. De waarden met betrekking tot de eiwittenbinding bedroegen 4% - 20%.

Biotransformatie

Hepatische CYP2D6 zou in hoofdzaak verantwoordelijk zijn voor de vorming van O-desmethyltramadol, terwijl de vorming van N-desmethyltramadol gekatalyseerd wordt door CYP2D6 en CYP3A4. Verbinding van de O-demethylatie producten met glucuronzuur komt voor. Enkel O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Ongeveer 5-10% van de Kaukasische bevolking heeft een trage stofwisseling en heeft een verlaagde activiteit van het CYP2D6-enzym. De serumconcentraties van tramadol zijn hoger bij mensen met een trage stofwisseling dan die met een snelle stofwisseling, terwijl de O-desmethyltramadol concentraties lager zijn.

De remmende werking van één of beide types van de CYP3A4 iso-enzymen (bijv. ketoconazol, erythromycine) en CYP2D6 (bijv. fluoxetine, paroxetine, kinidine, ritonavir) die een rol spelen in de biotransformatie van tramadol kan een invloed hebben op de plasmaconcentraties van tramadol of zijn actieve metaboliet. Hetzelfde geldt voor enzyminductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne).

Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve uitscheiding in de urine maakt 90% uit van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. Onafhankelijk van de wijze van toediening, bedraagt de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) ongeveer 6 uur. De halfwaardetijd van O-desmethyltramadol is vergelijkbaar met die van tramadol.

De halfwaardetijd kan verhogen met factor 1,4 bij patiënten ouder dan 75 jaar. Een lichte verhoging van de halfwaardetijden is te verwachten bij patiënten met een verminderde lever- en nierfunctie. Bij patiënten met een ernstige orgaaninsufficiëntie (bijv. levercirrose, creatinineklaring < 5 ml/min) werd een twee- tot drievoudige verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd waargenomen.

Lineariteit/non-lineariteit

Tramadol vertoont een lineair farmacokinetisch profiel in het interval van de therapeutische dosissen.

De relatie tussen de serumconcentraties en de analgetische werking hangt af van de dosis, hoewel daar grote verschillen kunnen optreden in geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100-300 ng/ml is over het algemeen doeltreffend.

Pediatri sche patiënten

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na orale toediening van een enkelvoudige dosis en meervoudige doses aan patiënten van 1 tot 16 jaar was over het algemeen vergelijkbaar met die van volwassenen, wanneer de dosis werd aangepast aan het lichaamsgewicht, maar vertoonde een hogere variabiliteit tussen proefpersonen 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 volwassenen worden verondersteld te worden bereikt rond de leeftijd van 1 jaar. Daarenboven kunnen immature glucuronidatiesystemen en een immature nierfunctie resulteren in trage eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alle gegevens uit *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoek duiden aan dat tramadol geen genotoxisch risico met zich meebrengt voor de mens. In een kankeronderzoek op muizen werd een grotere aanwezigheid van ordinare muizentumoren (aan de longen en de lever) waargenomen. In een kankeronderzoek op ratten werd dit niet vastgesteld. Deze bevinding zou geen risico's suggereren voor de mens. Er werden geen effecten vastgesteld op vruchtbaarheid en reproductie bij de toediening van tramadol bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kaliumsorbaat

Sucrose

Polysorbaat 20

Natriumsaccharinaat dihydraat

Pepermuntolie (limoneen, cineol, menthon, mentofuran, isomenthon, menthylacetaat, menthol, pulegon, carvon)

Anetol

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na opening: 12 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruine glazen fles (type 3) met een druppel inzetstuk van polyethyleen en een schroefdop van polypropyleen.

10 ml, 20 ml, 3x10 ml, 5x10 ml, 30 ml, 50 ml, 2x50 ml en 100 ml oplossing.

De fles heeft een kindveilige dop.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV

Heizel Esplanade b22

1020 Brussel

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

BE245707

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 maart 1995

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van laatste verlenging: 21 maart 2011

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

07/2024