

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tradonal Retard 50 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Tradonal Retard 100 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Tradonal Retard 150 mg, capsules met verlengde afgifte, hard
Tradonal Retard 200 mg, capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule met verlengde afgifte, hard bevat 50 mg tramadolhydrochloride equivalent van 43,92 mg tramadol,
Een capsule met verlengde afgifte, hard bevat 100 mg tramadolhydrochloride equivalent van 87,84 mg tramadol,
Een capsule met verlengde afgifte, hard bevat 150 mg tramadolhydrochlorideequivalent van 131,76 mg tramadol
Een capsule met verlengde afgifte, hard bevat 200 mg tramadolhydrochloride equivalent van 175,68 mg tramadol.

Hulpstof met bekend effect:

dit product bevat de hulpstof sacharose (9,375 - 18,75 - 28,125 - 37,5 mg/capsule).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met verlengde afgifte, hard.

De 50 mg capsules zijn donkergroen en hebben de opdruk T50SR.

De 100 mg capsules zijn wit en hebben de opdruk T100SR.

De 150 mg capsules zijn donkergroen en hebben de opdruk T150SR.

De 200 mg capsules zijn geel en hebben de opdruk T200SR.

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 intensiteit van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe dient er te worden gekozen voor de laagste dosering die nog pijnstilling geeft.

Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar:

De gebruikelijke aanvangsdosering is meestal 50-100 mg twee maal per dag 's morgens en 's avonds. Deze dosering kan verhoogd worden naar 150-200 mg twee maal per dag afhankelijk van de ernst van de pijn.

Indien langdurige behandeling met tramadolhydrochloride noodzakelijk is gezien de aard en de ernst van de pijn, wordt aangeraden een zorgvuldige en regelmatige controle uit te voeren (indien nodig met inlassing van therapeutische onderbrekingen), om na te gaan of, en in welke mate, het voortzetten van de behandeling noodzakelijk is.

Een totale orale dagdosis van 400 mg mag niet overschreden worden, tenzij in bijzondere klinische omstandigheden.

Pediatrische populatie

Tradonal Retard mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar omdat de veiligheid en doeltreffendheid niet werden aangetoond.

Bejaarde patiënten

Een aanpassing van de dosering is gewoonlijk niet nodig bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch significante lever- of nierinsufficiëntie. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatietijd verlengd zijn. De terminale eliminatiehalfwaardetijd is met 17% toegenomen. Daarom kan het doseringsinterval, indien noodzakelijk, in functie van de behoefte van de patiënt worden verlengd.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- en/of een leverinsufficiëntie is de uitscheiding van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet een verlenging van het interval tussen de innamen ernstig in overweging worden genomen in functie van de noden van de patiënt.

Bij patiënten met ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie, is de toediening van Tradonal Retard niet aangewezen.

Wijze van toediening

De capsules dienen twee maal per dag ingenomen te worden. De capsules moeten in zijn geheel met water doorgeslikt worden en kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Patiënten met slikproblemen:

Tradonal Retard capsules kunnen voorzichtig geopend worden, waarna alle korrels op een lepel worden overgebracht. De lepel met de korrels dient in de mond te worden genomen, waarna water moet gedronken worden om alle korrels door te slikken. De korrels mogen niet gekauwd of geplet worden.

Behandeldoelen en stopzetting

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

4.3. Contra-indicaties

Tramadol moet niet gebruikt worden bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof tramadolhydrochloride of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met acute intoxicatie met hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden, psychotrope geneesmiddelen of alcohol.
- als gelijktijdig monoamine-oxidase (MAO)-inhibitoren (specifieke medicatie tegen depressie) worden genomen of genomen zijn tijdens de laatste 14 dagen vóór de behandeling met Tradonal Retard.
- die lijden aan ongecontroleerde epilepsie.

Tramadol dient niet te worden gebruikt als behandeling bij ontwenning van narcotica.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico bij gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Tradonal Retard en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien die risico's moet het gelijktijdig voorschrijven met deze sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om Tradonal Retard samen met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd.

De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het verdient dan ook aanbeveling om patiënten en hun verzorgers te vragen om op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

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

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

In zeldzame gevallen kan tramadol bij therapeutische dosissen leiden tot onthoudingssymptomen.

Als een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosering geleidelijk te verlagen om ontwenningssymptomen te voorkomen.

Tradonal Retard is niet geschikt als de substitutiebehandeling voor patiënten met een opioïd-afhankelijkheid. Hoewel het een opioïde agonist is, kan het product de ontwenningssymptomen van morfine niet onderdrukken.

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.

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt in de lever gemetaboliseerd door het enzym CYP2D6. Als een patiënt te weinig of helemaal geen CYP2D6 heeft, zou het kunnen dat er geen toereikend pijnstillend effect wordt verkregen. Naar schatting vertoont tot 7% van de blanke populatie een CYP2D6-deficiëntie. Maar als de patiënt een ultrasnelle metaboliseerder is, is er een risico op optreden van bijwerkingen van opiaattoxiciteit, zelfs met de gebruikelijke doseringen.

Algemene symptomen van opiaattoxiciteit zijn verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, nauwe pupillen, nausea, braken, constipatie en verminderde eetlust. In ernstige gevallen kunnen er symptomen van onderdrukking van de bloedsomloop en de ademhaling optreden, die levensbedreigend kunnen zijn en zeer zelden fataal aflopen. De prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties wordt als volgt geraamd:

Samenvatting van de productkenmerken

Populatie	Prevalentie %
Afrikanen/Ethiopiërs	29%
Afro-Amerikanen	3,4% tot 6,5%
Aziaten	1,2% tot 2%
Blanken	3,6% tot 6,5%
Grieken	6,0%
Hongaren	1,9%
Noord-Europeanen	1% tot 2%

Convulsies zijn gerapporteerd bij therapeutische doseringen en het risico hierop kan worden verhoogd wanneer de maximale dagelijkse dosis wordt overschreden. Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie en die gevoelig zijn voor aanvallen mogen enkel met tramadol behandeld worden als daar dwingende redenen voor zijn. Het risico op convulsies kan toenemen bij patiënten die samen met tramadol andere geneesmiddelen met een convulsiedrempelverlagende werking innemen (zie rubriek 4.5).

Tradonal Retard mag slechts met grote voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die overgevoelig zijn voor opioïden, bij patiënten met een ernstige nier- of leverinsufficiëntie, schedeltrauma, verminderd bewustzijn, verhoogde intracraniale druk, patiënten in shocktoestand of bij patiënten met een verhoogd risico op convulsies.

Bij de aanbevolen therapeutische dosis, is het onwaarschijnlijk dat Tradonal Retard een klinisch relevante ademhalingsdepressie veroorzaakt. Desalniettemin is voorzichtigheid geboden in geval van toediening van Tradonal Retard aan patiënten die een ademhalingsdepressie of overmatig bronchussecret vertonen, evenals bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken met een remmende werking op het centraal zenuwstelsel.

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 glucocorticoïdvervangtherapie vereisen. Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn : ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

Pediatrische populatie

Postoperatief gebruik bij kinderen

In de literatuur is gerapporteerd dat postoperatieve toediening van tramadol bij kinderen na een tonsillectomie en/of adenoïdectomie wegens een obstructieve slaapapneusyndroom in zeldzame gevallen heeft geleid tot levensbedreigende bijwerkingen. Uiterste voorzichtigheid is geboden als tramadol wordt toegediend aan kinderen voor postoperatieve pijnstilling, en in voorkomend geval moet het kind nauwgezet worden gevolgd op symptomen van opiaattoxiciteit zoals ademhalingsdepressie.

Kinderen met een gecompromitteerde ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen bij wie de ademhalingsfunctie gecompromitteerd zou kunnen zijn, bijv. kinderen met een neuromusculaire aandoening, een ernstige cardiale of respiratoire aandoening, een bovenste luchtweg- of longinfectie, multipele traumata of na een uitgebreide chirurgische procedure.

Hyperalgesie

De diagnose hyperalgesie kan worden gesteld als een patiënt die langdurig met opioïden wordt behandeld, meer pijn vertoont.

Dit kan kwalitatief en anatomisch te onderscheiden zijn van pijn die verband houdt met de progressie van een ziekte of van doorbraakpijn als gevolg van de ontwikkeling van opioïdentolerantie. Pijn geassocieerd met hyperalgesie is meestal meer diffuus dan de reeds bestaande pijn en minder gedefinieerd in kwaliteit. Symptomen van hyperalgesie kunnen verdwijnen door de dosis opioïden te verlagen.

Dit geneesmiddel bevat sacharose en mag daarom niet worden gebruikt door patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten die met monoamine-oxidase (MAO)-inhibitoren behandeld werden minder dan 14 dagen voor toediening van pethidine (morfine-achtig analgeticum) hebben levensbedreigende reacties vertoond ter hoogte van het centraal zenuwstelsel en ter hoogte van de ademhalings- en bloedcirculatiecentra. De mogelijkheid van gelijkaardige interacties tussen monoamine-oxidase (MAO)-inhibitoren en tramadol kan niet uitgesloten worden.

Gelijktijdige toediening van tramadol met andere centraal werkende depressiva (waaronder alcohol) kan de remmende werking op het centrale zenuwstelsel versterken. Het gelijktijdig gebruik van Tradonal Retard met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Tradonal Retard met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden wegens het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Tramadol kan convulsies uitlokken en ook de mogelijkheid op het uitlokken van convulsies door bepaalde substanties, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, anti-psychotica en andere geneesmiddelen die de drempelwaarden voor aanvallen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol), doen toenemen (zie ook rubriek 4.4.).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en andere serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine, kunnen serotonine syndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Gelijktijdige toediening van Tradonal Retard en carbamazepine, leidt tot verlaagde serumspiegels van tramadol, waardoor het analgetisch effect kan verminderen en de werkingsduur verkorten.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van tramadol en coumarine-derivaten (bijvoorbeeld warfarine). Er is namelijk melding gemaakt van een verhoogd INR (International Normalized Ratio) en ecchymose bij sommige patiënten.

De combinatie van tramadol en producten met zowel agonistische als antagonistische werking (zoals buprenorfine, nalbufine en pentazocine) wordt afgeraden, aangezien het theoretisch mogelijk is dat de analgetische werking van een pure agonist onder deze omstandigheden wordt verminderd.

Het analgetisch effect van tramadol is gedeeltelijk een gevolg van de inhibitie van de heropname van norepinefrine en de verhoging van de vrijstelling van serotonine (5-HT). In studies deed de pre- of postoperatieve toediening van de antiemetische 5-HT3-antagonist ondansetron de vereiste hoeveelheden van tramadol toenemen bij patiënten met postoperatieve pijn.

Er bestaat geen interactie met voedsel.

4.6. Vruchtbaarheid, Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tradonal Retard mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap omdat over het gebruik bij zwangere vrouwen onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de veiligheid te beoordelen.

Tramadol heeft geen invloed op de uteriene contractiliteit, wanneer het vóór of tijdens de bevalling wordt toegediend. Toediening van tramadol kan bij pasgeborenen wijzigingen van de ademhalingsfrequentie uitlokken die over het algemeen niet klinisch relevant zijn.

Borstvoeding

Ongeveer 0,1% van de hoeveelheid tramadol die de moeder inneemt, wordt in de moedermelk uitgescheiden. Meteen na de bevalling bij toediening van een dosering aan de moeder van tot 400 mg per dag per os stemt dat overeen met een gemiddelde hoeveelheid van 3% van de hoeveelheid gecorrigeerd voor het gewicht van de moeder die de zuigeling via borstvoeding zal binnenkrijgen. Daarom mag tramadol tijdens de periode van borstvoeding niet worden gebruikt ofwel moet de borstvoeding worden onderbroken tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is over het algemeen niet noodzakelijk na één enkele dosis tramadol.

Vruchtbaarheid

Studies op dieren hebben geen effect op de vruchtbaarheid, de reproductieve prestaties en de ontwikkeling van de nakomelingen aangetoond.

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

Tradonal Retard kan slaperigheid veroorzaken en dit effect kan versterkt worden door alcohol, antihistaminica en andere CZS-remmende geneesmiddelen.

Als patiënten dergelijke effecten ervaren, moeten ze gewaarschuwd worden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

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

Aandoeningen van het Immuunsysteem:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): allergische reacties (zoals dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): veranderingen van de eetlust

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): hypoglycemie, hyponatremia

Psychische stoornissen:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): psychische bijwerkingen kunnen optreden na toediening van tramadol, die wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naar gelang de persoonlijkheid en de duur van de medicatie) kunnen variëren. Daaronder vallen stemmingsveranderingen (meestal vrolijke stemming, soms dysforie), veranderingen in de activiteit (meestal vermindering, soms stijging) en veranderingen van de cognitieve en sensorische capaciteit (bijvoorbeeld vermogen om beslissingen te nemen, waarnemingsstoornissen), hallucinaties, verwarring, slaapstoornissen, nachtmerries.

Langdurig gebruik van Tradonal Retard kan leiden tot afhankelijkheid (zie ook rubriek 4.4). De symptomen die kunnen optreden bij ontwenning zijn gelijk aan die welke optreden bij ontwenning van opiaten: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor, gastro-intestinale symptomen.

Aandoeningen van het Zenuwstelsel:

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

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

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): convulsies van epileptische aard treden voornamelijk op na toediening van een hoge dosis tramadol of bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel verlagen, of die zelf cerebrale

Samenvatting van de productkenmerken

convulsies van epileptische aard veroorzaken (zoals antidepressiva en antipsychotica, zie ook rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Paresthesie en tremor

Zeer zelden (<1/10.000): draaierig zijn

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Serotoninesyndroom

Aandoeningen van het Oog:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot < 1/1.000): wazig zicht

Aandoeningen van het Hart:

Soms ($\geq 1/1.000$ tot < 1/100): gevolgen voor de bloedsomloop (palpitatie, tachycardie, orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze ongewenste bijwerkingen kunnen met name optreden na intraveneus gebruik en bij patiënten die onder lichamelijke stress staan.

Zelden ($\geq 1/10.000$ - < 1/1.000): bradycardie, toename van de bloeddruk

Aandoeningen van de Bloedvaten:

Zeer zelden (< 1/10.000): blozen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Hik

Aandoeningen van het Maagdarmstelsel:

Zeer vaak ($\geq 1/10$): braken, misselijkheid

Vaak ($\geq 1/100$ tot < 1/10): obstipatie, droge mond

Soms ($\geq 1/1.000$ tot < 1/100: braakneigingen, gastro-intestinale irritaties (gevoel van druk op de maag, opgeblazen gevoel)

Aandoeningen van de Lever of gal:

In enkele geïsoleerde gevallen is melding gemaakt van verhoogde lever-enzymwaarden die in verband konden gebracht worden met het therapeutisch gebruik van tramadol.

Aandoeningen van Huid of onderhuid:

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

Soms ($\geq 1/1.000$ tot < 1/100): huidreacties (zoals pruritis, huiduitslag, urticaria)

Aandoeningen van het Skeletspierstelsel, bindweefsel en botten:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot < 1/1.000): motorische zwakte

Aandoeningen van de nieren en urinewegen:

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot < 1/1.000): mictiestoornissen (moeite met urinelozing en urineretentie)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

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

Verslechtering van astma is ook gemeld, al is er geen causaal verband vastgesteld.

Respiratoire depressie is gemeld. Bij het aanmerkelijk overschrijden van de aanbevolen doseringen en het gelijktijdig gebruik van andere centraal remmende stoffen (zie ook rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie") kan respiratoire depressie optreden.

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tradonal Retard 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

De symptomen van een overdosering met tramadol zijn: braken, miosis, sedatie, stuipen, respiratoire depressie en hypotensie, met cardiovasculaire collaps en coma. Ademhalingsstilstand kan eveneens optreden. Dergelijke symptomen zijn karakteristiek voor opioïde analgetica. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

De behandeling van een overdosering omvat het in stand houden van respiratoire en cardiovasculaire functie. Ademhalingsdepressie kan behandeld worden met naloxone en convulsies met diazepam. De toediening van naloxone kan het risico op stuipen verhogen.

Een acute overdosering met tramadol kan niet uitsluitend door hemodialyse of hemofiltratie worden behandeld aangezien tramadol met deze middelen slechts traag uit het serum wordt geëlimineerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere opioïden, ATC-code: N02AX02

Tramadol is een centraal werkend analgeticum met agonistische eigenschappen op de opiaatreceptoren. Tramadol bestaat uit twee enantiomeren. Het (+)-isomeer heeft hoofdzakelijk een opioïde werking en bezit een preferentiële affiniteit voor de μ -receptor. Het (-)-isomeer versterkt het analgetisch effect van het (+)-isomeer en is actief door de inhibitie van de heropname van noradrenaline en serotonine, waardoor de transmissie van pijnimpulsen gewijzigd wordt.

Tramadol vertoont ook een antitussief effect. Bij de aanbevolen doseringen zijn de effecten van oraal toegediende tramadol op het ademhalings- en cardiovasculair stelsel klinisch niet significant. Het effect van tramadol zou ongeveer 1/10 tot 1/6 van het effect van morfine bedragen.

Pediatrische patiënten

De effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2000 pediatrische patiënten met een leeftijd gaande van pasgeboren tot 17 jaar oud. De indicaties voor pijnbehandeling bestudeerd in deze studies omvatten pijn na een chirurgische ingreep (vnl. abdominaal), na chirurgische tandextracties, door breuken, brandwonden en trauma's, alsook andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk een analgetische behandeling vereisen gedurende minstens 7 dagen.

Bij enkelvoudige doses tot 2 mg/kg of bij meervoudige doses tot 8 mg/kg per dag (tot maximaal 400 mg per dag) bleek de werkzaamheid van tramadol hoger te zijn dan die van placebo, en hoger dan of gelijk aan die van paracetamol, nalbufine, pethidine of laag gedoseerde morfine. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was gelijkaardig bij volwassenen en pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Samenvatting van de productkenmerken

Na orale toediening wordt ongeveer 90% van de door de Tradonal Retard vrijgegeven tramadol geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70% en wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

Het verschil tussen geabsorbeerd en niet-gemetaboliseerd beschikbaar tramadol is waarschijnlijk te wijten aan het geringe eerste-passage effect. Na orale toediening bedraagt het eerste-passage effect maximaal 30%.

Distributie

Tramadol vertoont een hoge weefselaffiniteit. Het schijnbare distributievolume bedraagt 203 ± 40 liter na orale toediening bij gezonde vrijwilligers. De eiwitbinding is beperkt tot 20%.

Na toediening van een capsule Tradonal Retard 50 mg capsules met verlengde afgifte, wordt de piekplasmaconcentratie C_{\max} van 70 ± 16 ng/ml bereikt na 5,3 uur.

Na toediening van een capsule Tradonal Retard 100 mg capsules met verlengde afgifte, wordt de piekplasmaconcentratie C_{\max} van 137 ± 27 ng/ml bereikt na 5,9 uur.

Na toediening van een capsule Tradonal Retard 200 mg capsules met verlengde afgifte, wordt de piekplasmaconcentratie C_{\max} van 294 ± 82 ng/ml bereikt na 6,5 uur.

Het referentieproduct (Tradonal directe vrijgave – toediening van een totale dosis van 200 mg tramadolhydrochloride) geeft een concentratiepiek C_{\max} van 640 ± 143 ng/ml na 2,0 uur.

In vergelijking met het referentieproduct, bedraagt de relatieve biologische beschikbaarheid van de formule met verlengde afgifte 89% na éénmalige toediening en neemt deze toe tot 100% na meerdere toedieningen.

Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placentaire barrière. Zeer geringe hoeveelheden van het actief bestanddeel en van het O-gedemethyleerd derivaat worden in de moedermelk teruggevonden (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

Biotransformatie

Tramadol wordt bij de mens hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylatie en door conjugatie van de O-gedemethyleerde producten met glucuronzuur. Enkel O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er zijn aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de overige metabolieten. Er werden tot nu toe elf metabolieten in de urine teruggevonden. In dierexperimenten werd aangetoond dat O-desmethyltramadol 2 – 4 maal krachtiger is dan de moedermolecule. De halfwaardetijd $t_{1/2\beta}$ van O-desmethyltramadol (6 gezonde vrijwilligers) bedraagt 7,9 uur (uitersten: 5,4 – 9,6 uur) en is bij benadering gelijk aan dat van tramadol.

De inhibitie van één of beide cytochroom P450 iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6 betrokken bij de biotransformatie van tramadol kan de plasmaconcentratie van tramadol of van haar actieve metaboliet wijzigen.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2\beta}$ bedraagt ongeveer 6 uur, ongeacht de toedieningswijze. Bij bejaarde patiënten ouder dan 75 jaar, kan deze met een factor van 1,4 verlengd zijn.

Tramadol en haar metabolieten worden bijna uitsluitend langs renale weg uitgescheiden. De cumulatieve urinaire excretie bedraagt 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. In geval van lever- of nierinsufficiëntie kan de halfwaardetijd lichtjes verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose werd een eliminatiehalfwaardetijd van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en van $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol) genoteerd. Bij een extreem geval van levercirrose, werd een eliminatiehalfwaardetijd van respectievelijk 22,3 en 36 uur genoteerd. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min) bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd respectievelijk $11 \pm 3,2$ en $16,9 \pm 3$ uur met overeenkomstige cijfers van 19,5 en 43,2 uur in een extreem geval.

Lineariteit

Bij therapeutische doseringen vertoont tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

Pediatische patiënten

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en meervoudige orale toediening aan proefpersonen van 1 tot 16 jaar bleek in het algemeen vergelijkbaar te zijn met die in volwassenen wanneer de dosis aangepast werd aan het lichaamsgewicht, maar met een hogere variabiliteit tussen proefpersonen bij kinderen van 8 jaar en jonger.

Bij kinderen jonger dan 1 jaar is de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar niet volledig gekarakteriseerd. De gegevens uit studies die deze leeftijdsgroep omvatten geven aan dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 op continue wijze stijgt bij pasgeborenen, en dat niveaus van CYP2D6-activiteit zoals bij volwassenen verondersteld worden te zijn, bereikt rond de leeftijd van 1 jaar. Daarenboven kunnen immature glucuronideringssystemen en een immature nierfunctie leiden tot trage eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de preklinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies betreffende de farmacologische veiligheid, meervoudige dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit, komen geen speciale risico's voor de mens naar voren. Studies met tramadol bij ratten en konijnen hebben geen teratogene effecten aangetoond. Embryotoxiciteit is echter waargenomen in de vorm van vertraagde ossificatie. Vruchtbaarheid, reproductiviteit en ontwikkeling van de nakomelingen waren niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

De capsules bevatten: suikergranulaat (sacharose en maïszetmeel), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, ethylcellulose, schellak, talk.

Samenstelling van het capsuleomhulsel: Gelatine en titaniumdioxide (E171)

De 50 mg en 150 mg capsuleomhulsels bevatten ook geel ijzeroxide (E172) en indigotine (E132).

De 200 mg capsuleomhulsels bevatten ook geel ijzeroxide (E172).

De inkt voor de opdrukken bevat schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol en ammoniumhydroxide.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige PVC/PVDC en aluminium blisterverpakking met 10 capsules.
10, 20, 30, 50, 60 en 100 capsules per verpakking.

Samenvatting van de productkenmerken

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Tradonal Retard 50 mg: BE195377
Tradonal Retard 100 mg: BE195447
Tradonal Retard 150 mg: BE195456
Tradonal Retard 200 mg: BE195465

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 1998
Datum van laatste hernieuwing: 03 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 05/2024
Datum van goedkeuring: 07/2024