

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tradonal, 50 mg, capsules

Tradonal, 100 mg/ml, druppels voor oraal gebruik

Tradonal, 100 mg, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Capsules: Een capsule bevat 50 mg tramadolhydrochloride equivalent van 43,92 mg tramadol

Druppels voor oraal gebruik: 1 ml bevat 100 mg tramadolhydrochloride - NB: 1 ml = 40 druppels, equivalent van 87,84 mg tramadol. Elke druppel bevat ongeveer 2,5 mg tramadolhydrochloride

Oplossing voor injectie: Een ampul van 2 ml oplossing bevat 100 mg tramadolhydrochloride 1 ml oplossing bevat 50 mg of tramadolhydrochloride

Hulpstoffen met bekend effect

Tradonal, 100 mg/ml, druppels voor oraal gebruik: 1 ml bevat 161,8 mg ethanol, 200 mg saccharose en 124,5 mg propyleenglycol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules - oraal gebruik

Druppels voor oraal gebruik

Oplossing voor injectie - i.v. of i.m. injectie of infuus.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van matige tot hevige acute en chronische pijn bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 12 maanden.

Capsules: geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten ouder dan 14 jaar.

Druppels voor oraal gebruik: geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten ouder dan 14 jaar en voor kinderen vanaf 12 maanden.

Oplossing voor injectie: geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten ouder dan 14 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Zoals geldt voor alle analgetica, moet de dosis aangepast worden aan de intensiteit van de pijn en de individuele respons van de patiënt op de behandeling.

De laagste dosering die nog pijnstilling geeft, zal toegediend worden.

Tradonal mag in geen geval langer toegediend worden als nodig is. Indien langdurige behandeling noodzakelijk is, moet een zorgvuldige en regelmatige controle uitgevoerd worden om te bepalen of de behandeling nog voortgezet moet worden.

Volwassenen en adolescenten ouder dan 14 jaar:

Het volgende therapeutische schema wordt aanbevolen voor volwassenen en adolescenten ouder dan 14 jaar:

Dosissen hoger dan 400 mg zijn doorgaans niet noodzakelijk.

Oplossing voor injectie:

1 ampul van 100 mg per inname, 3 tot 4 maal per dag.

Niet meer dan 4 ampullen per dag.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De ampullen kunnen intramusculair, langzaam intraveneus of via een infuus (zie "Onverenigbaarheden") worden toegediend.

Capsules:

1 tot 2 capsules van 50 mg per inname, 3 tot 4 maal per dag.

Niet meer dan 8 capsules per dag.

De capsules moeten in hun geheel met een weinig water worden genomen, al dan niet tijdens de maaltijd.

Druppels voor oraal gebruik:

20 tot 40 druppels per inname (40 druppels = 100 mg), 3 tot 4 maal per dag.

Niet meer dan 8 maal 20 druppels per dag. De druppels mogen verdund in een beetje water of op een suikerklontje, al dan niet tijdens de maaltijd, worden ingenomen.

Voor kinderen tussen 12 maanden en 14 jaar:

Voor kinderen tussen 12 maanden en 14 jaar is het volgende schema aangewezen:

<i>Vormen</i>	<i>Hoeveelheid tramadol / eenheid</i>	<i>Dosis per inname</i>
Druppels voor oraal gebruik	100 mg/ml = 40 druppels 12,5 mg = 5 druppels	1 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht 4 tot 8 druppels per 10 kg lichaamsgewicht Gemiddelde dagelijkse dosis: 3 tot 4 innamen per dag.
Oplossing voor injectie	100 mg/2 ml ampul	☐ initiële i.v. bolus: 0,5 tot 2 mg/kg (trage toediening) ☐ intermitterend i.v.: 0,5 tot 1 mg/kg elke 4 uur ☐ continu infuus met een debiet van 0,16 à 0,24 mg/kg/uur

Pediatrische patiënten:

Tradonal mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 maanden vanwege farmacokinetische bezorgdheden (zie rubriek 5.2).

Bejaarde patiënten:

De posologie is dezelfde als voor volwassen patiënten op voorwaarde dat er geen klinisch significante lever- of nierinsufficiëntie voorkomt. Bij patiënten ouder dan 75 jaar vertoont de absolute biologische beschikbaarheid wel een tendens om toe te nemen. Dan kan het nodig zijn om de posologie of de frequentie van de toediening aan te passen.

Patiënten die lijden aan lever- of nierinsufficiëntie:

Aangezien de eliminatie van tramadol kan vertraagd zijn bij patiënten die lijden aan ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie wordt het gebruik van Tradonal in dergelijke gevallen niet aanbevolen. Bij matige gevallen kan een aanpassing van de toedieningsfrequentie nodig zijn.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tradonal 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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 mag niet worden gebruikt bij patiënten:

- met Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel tramadolhydrochloride of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met acute intoxicatie en/of overmatige inname van alcohol, hypnotica, analgetica en alle andere middelen die een activiteit op het centraal zenuwstelsel uitoefenen.
- behandeld met MAO-inhibitoren of die deze behandeling sinds minder dan 2 weken hebben beëindigd (zie rubriek 4.5).
- die lijden aan ongecontroleerde epilepsie.

Tradonal is niet aangewezen als substitutiebehandeling.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Gelijktijdig gebruik van Tradonal 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 samen met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijk 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).

De behandeling moet individueel aangepast worden op basis van de intensiteit van de pijn en de respons op de behandeling.

Tradonal moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een schedeltrauma, een hoge intracraniale druk, convulsies of bij patiënten in toestand van shock.

De werkingsduur van Tradonal kan verlengd zijn in geval van een nier- of leverinsufficiëntie. Gezien de verlenging van de halveringstijd bij deze patiënten moet het interval tussen de innamen verlengd worden, rekening houdend met het profiel van weerkerende pijn.

Hoewel met therapeutische dosissen geen enkele ademhalingsdepressie werd vastgesteld, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een ademhalingsinsufficiëntie of met astma, patiënten die gelijktijdig behandeld worden met middelen die het CZS onderdrukken of als de aanbevolen dosis Tradonal abnormaal hoog is.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie of met risico tot optreden van convulsies (zie rubriek "Bijwerkingen - aandoeningen van het zenuwstelsel").

Tradonal mag in geen enkel geval gebruikt worden als substitutiebehandeling bij patiënten met een afhankelijkheid van opiaten en kan de dervingssymptomen niet onderdrukken. Als een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosering geleidelijk te verlagen om ontwenningssymptomen te voorkomen.

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

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tradonal, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tradonal 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 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 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. De eerste toediening van Tradonal Oplossing voor injectie zal onder streng medisch toezicht gebeuren omwille van het risico op hypotensie, ademhalingsinsufficiëntie en anafylactische shock.

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.

De Tradonal Druppels mogen niet geïnjecteerd worden.

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

zelden fataal aflopen. De prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties wordt als volgt geraamd:

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

Pediatrische patiënten

Postoperatief gebruik bij kinderen

In de literatuur is gerapporteerd dat postoperatieve toediening van tramadol bij kinderen na een tonsillectomie en/of adenoidectomie 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 gecompromiteerd zou kunnen zijn, bijv. kinderen met een neuromusculaire aandoening, een ernstige cardiale of respiratoire aandoening, een bovenste luchtweg- of longinfectie, multipale traumata of na een uitgebreide chirurgische procedure. Die factoren kunnen de symptomen van opiaattoxiciteit verergeren.

Tijdens de behandeling met Tradonal het gebruik van alcohol afraden.

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 ziekteprogressie of van doorbraakpijn als gevolg 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.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

Druppels voor oraal gebruik:

Druppels voor oraal gebruik bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Druppels voor oraal gebruik bevatten kleine hoeveelheden ethanol(alcohol), minder dan 200 mg per dosis van 40 druppels.

Oplossing voor injectie:

Oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten die behandeld waren met monoamineoxidaseinhibitoren (MAOI) op minder dan 14 dagen voor de toediening van pethidine (een opioïd analgeticum) vertoonden levensbedreigende reacties ter hoogte van het centraal zenuwstelsel en van de respiratoire en circulatoire centra. Men kan dus niet uitsluiten dat een gelijkaardige interactie zich ook zou kunnen voordoen met tramadol en monoamineoxidaseinhibitoren (MAOI) (zie rubriek 4.3).

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Toediening van Tradonal samen met het gebruik van andere geneesmiddelen met een centrale activiteit evenals met alcohol, kan de depressieve effecten op het centrale zenuwstelsel versterken) (zie rubriek 4.3).

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

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen:

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

Tramadol kan stuip trekkingen induceren en ook de kans doen toenemen dat bepaalde stoffen zoals serotonineheropname remmers (SSRI's: Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors), serotonine-en-noradrenaline heropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere substanties de drempel voor het optreden van een aanval doen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) convulsies veroorzaken (zie rubriek 4.4.).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en andere serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine 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 met carbamazepine verlaagt de serumconcentraties van tramadol zo duidelijk dat intensiteit en de duur van de analgetische activiteit van tramadol verminderd kan zijn.

Men dient de nodige maatregelen te treffen bij gelijktijdig gebruik van tramadol en coumarine-derivaten omdat dit kan leiden tot een verhoogd INR (International Normalized Ratio). Ecchymosen werden bij sommige patiënten waargenomen.

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

Het analgetisch effect van tramadol verloopt via de inhibitie van de heropname van noradrenaline en door de toename van de vrijzetting van serotonine (5-HT). Het pre- en postoperatief gebruik van het anti-emeticum 5-HT3 antagonist ondansetron verhoogde de vraag naar tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.

Er is geen interactie met voedsel.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Aangezien de onschadelijkheid van tramadol tijdens de zwangerschap niet vastgesteld werd, mag Tradonal tijdens die periode niet toegediend worden.

Tramadol heeft geen invloed op de uteriene contractiliteit, wanneer het vóór of tijdens de bevalling wordt toegediend. Toediening van tramadol kan echter bij pasgeborenen wijzigingen van het ademhalingsdebiet uitlokken, over het algemeen zonder nadelige klinische gevolgen. De toediening van tramadol op het einde van de zwangerschap moet dus vermeden worden.

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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.

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

Tradonal kan de reactiemogelijkheid van de patiënt beïnvloeden. Dit geldt in het bijzonder in geval van gelijktijdige inname van alcohol of andere substanties die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.

Over het algemeen moeten patiënten ervoor gewaarschuwd worden geen voertuigen te besturen en geen machines te gebruiken.

4.8. Bijwerkingen

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

De bijwerkingen worden vermeld volgens orgaansysteem en frequentie.

Frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);

zeer zelden ($< 1/10.000$);

niet bekend (kan niet worden geschat met de beschikbare gegevens)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden ($> 1/10.000$ - $< 1/1.000$): allergische reacties (zoals dyspnoe, bronchospasmen, ademhalingsprobleem, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden ($> 1/10.000$ - $< 1/1.000$): veranderingen van de eetlust.

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

Psychische stoornissen:

Zelden ($> 1/10.000$ - $< 1/1.000$): psychische bijwerkingen kunnen optreden na toediening van tramadol, die wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naar gelang persoonlijkheid en 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 kan leiden tot afhankelijkheid. 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.

Zenuwstelselaandoeningen:

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

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

Zelden ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$): 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 convulsies van epileptische aard veroorzaken (zoals antidepressiva en anti-psychotica, zie ook rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Paresthesie, tremor en draaierig zijn.

Niet bekend : serotoninesyndroom

Oogaandoeningen:

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Hartaandoeningen:

Soms ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$): 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.

Bloedvataandoeningen:

Zeer zelden ($< 1/10.000$): blozen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Verslechtering van astma is gemeld, al is 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 kan respiratoire depressie optreden.

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

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

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

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

Lever- en galaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak ($\geq 1/1.000$ - $< 1/10$): zweten

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

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

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tradonal 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:

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

de symptomen van overdosering zijn dezelfde als voor andere analgetica met centrale activiteit en doen zich voor als gezichtsstoornissen, braken, cardiovasculaire collaps, sedatie en coma, convulsies en ademhalingsdepressie. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling:

Adequate maatregelen: vrijmaken van de luchtwegen en onderhoud van de cardiovasculaire functie. In geval van ademhalingsdepressie moet naloxone worden toegediend: 0,4 mg tot 2 mg naloxone (bij volwassenen) toedienen als i.v. bolusinjectie. Hogere doses mogen toegediend worden. De efficiënte dosis naloxone mag om de 20 tot 60 minuten herhaald worden.

Om convulsies te behandelen kan b.v. diazepam worden gebruikt. Aangezien tramadol door hemodialyse of hemofiltratie slechts weinig uit het serum wordt geëlimineerd, kan een acute intoxicatie met Tradonal niet uitsluitend met hemodialyse of hemofiltratie worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgeticum - ATC-code: N02AX02

Tramadol is een analgeticum met centrale activiteit. Het is een zuivere niet-selectieve agonist die inwerkt op de mu-, delta- en kappa-opioïdreceptoren met evenwel een hogere affiniteit voor de mu-receptoren. Andere mechanismen zouden tot het analgetisch effect kunnen bijdragen, zoals een mono-aminergisch effect door inhibitie van de synaptische heropname van noradrenaline.

Tramadol vertoont ook antitussieve eigenschappen. In tegenstelling tot morfine zijn de effecten van ademhalingsdepressie met tramadol bij therapeutische dosissen nauwelijks aantoonbaar.

De invloed op de gastro-intestinale motiliteit (weinig of geen constipatie) en op het cardiovasculaire systeem zijn bij therapeutische dosissen minimaal.

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 dan die van placebo, en hoger dan of gelijk aan die van paracetamol, nalbufine, pethidine of lag gedoseerde morfine. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was gelijkaardig bij volwassenen en pediatriche patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bij parenterale toediening begint het analgetisch effect 10 tot 15 minuten na een intramusculaire injectie en bereikt een maximum na 45 minuten.

Na orale toediening wordt tramadol snel en vrijwel volledig uit de gastro-intestinale tractus geresorbeerd. Tramadol ondergaat een weinig uitgesproken first-pass effect (20 tot 30%).

Na orale toediening begint het analgetisch effect na 15 of 30 minuten en bereikt een maximale activiteit na 1 tot 2 uur.

De duur van de activiteit bedraagt 6 tot 8 uur.

De biologische beschikbaarheid van tramadol wordt na orale toediening niet beïnvloed door de gelijktijdige resorptie van voedsel.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Tramadol wordt ruim in het organisme gedistribueerd en heeft een hoge weefselaffiniteit (lever, nieren, milt, longen, hersenen, enz.). Het distributievolume bedraagt 203 ± 40 liter. De graad van eiwitbinding bedraagt 20%.

Tramadol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylatie en door combinatie van de producten van de O-demethylatie met glucuronzuur.

Uit dierstudies is gebleken dat alleen het M1-metaboliet (O-desmethyltramadol) een hogere analgetische activiteit bezit (van de orde van 2 tot 4) in vergelijking met de moedersubstantie.

Aangezien tramadol en het farmacologisch actieve M1-metaboliet zowel metabool als renaal worden geëlimineerd, is de eliminatiehalveringstijd $t_{1/2\beta}$ lichtjes verlengd in geval van insufficiëntie van de lever of van de nieren. De toename van $t_{1/2\beta}$ blijft evenwel betrekkelijk gering zolang één van beide functies normaal is.

De inhibitie van één of twee P450 cytochromen betrokken bij het metabolisme van tramadol (CYP3A4 en CYP2D6) kan de plasmaconcentratie van tramadol of van haar actieve metabolieten wijzigen.

Tramadol wordt vrijwel geheel langs de nieren geëlimineerd in de vorm van onveranderd tramadol (10 tot 30%) en vooral in de vorm van metabolieten.

Bij gezonde personen verloopt de eliminatie met een $t_{1/2\beta}$ van ongeveer 6 uur.

Bij bejaarden is de eliminatie lichtjes vertraagd.

Bij patiënten met een levercirrose of een nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min) is de eliminatie vertraagd zodat een aanpassing van de dosis vereist is.

De uitscheiding via de gal is vrijwel onbeduidend.

Na i.v. toediening (biologische beschikbaarheid = 100%) heeft de equi-analgetische dosis van tramadol ten opzichte van morfine een verhouding 1/10 (10 mg morfine i.v. = 100 mg tramadol i.v.).

Na orale toediening wordt deze verhouding gewijzigd als gevolg van de biologische beschikbaarheid van tramadol (70%) in vergelijking met morfine (20 - 25%).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en meervoudige doses via orale toediening in proefpersonen van 1 tot 16 jaar bleek in het algemeen vergelijkbaar 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 een trage eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens niet vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Capsules:

Watervrij calciumhydrogenofosfaat - magnesiumstearaat - colloïdaal siliciumdioxide - gelatine - titaandioxide

Druppels voor oraal gebruik:

Kaliumsorbaat - ethanol - propyleenglycol - sucrose - polysorbaat 80 - muntextract - gezuiverd water

Oplossing voor injectie:

Natriumacetaatrihydraat – water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Volgens de tot dusver beschikbare ervaring is een toediening in de vorm van infuus mogelijk door verdunning van de injecteerbare ampullen Tradonal in de gebruikelijke infuusoplossingen. Tradonal in de vorm van injecteerbare ampullen is evenwel incompatibel met infuusoplossingen die diclofenac, indometacine, fenylbutazon, diazepam, flunitrazepam, midazolam en glyceryltrinitraat bevatten.

Bij parenterale toediening kan Tradonal bepaalde fysische incompatibiliteiten met andere geneesmiddelen vertonen, waaronder NSAID's en bepaalde anionische producten.

6.3. Houdbaarheid

- Tradonal Capsules, Druppels: 36 maanden
- Oplossing voor injectie: 60 maanden

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Capsules: niet in de koelkast bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Capsules: doosje met 30 en 60 capsules.

Druppels voor oraal gebruik: flesje met 10 ml en 30 ml.

Oplossing voor injectie: doosje met 10 ampullen van 2 ml.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpseseenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Tradonal Capsules: BE177642

Tradonal Druppels voor oraal gebruik: BE177633

Tradonal Oplossing voor injectie: BE177615

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning :

Capsules - Druppels voor oraal gebruik - Oplossing voor injectie: 24.09.1996

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2024.

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025.