

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tradonal Odis 50 mg orodispergeerbare tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 50 mg tramadolhydrochloride equivalent van 43,92 mg tramadol.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Aspartaam en glucose.

Elke tablet bevat 20 mg aspartaam.

Elke tablet bevat 5 mg mint rootbeer aroma dat maltodextrine (glucose) bevat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tabletten.

Ronde, witte, biconcave tablet, met aan één kant de markering 'T' ingeslagen en aan de andere kant '50', met een kenmerkende pepermuntsmaak.

### 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 moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen.

*Volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar*

Voor oraal gebruik:

#### *Acute pijn:*

Een initiële dosis is 50-100 mg, afhankelijk van de intensiteit van de pijn. Deze kan worden gevolgd door doses van 50 of 100 mg, maar niet vaker dan eens per 4 uur. De duur van de behandeling dient te worden afgestemd op de klinische noodzaak.

Een totale dagelijkse dosis van 400 mg mag niet worden overschreden, behalve in uitzonderlijke klinische omstandigheden.

#### *Pijn in samenhang met chronische aandoeningen:*

Gebruik een initiële dosis van 50 mg en titreer de dosis vervolgens aan de hand van de ernst van de pijn. Zo nodig kan de initiële dosis worden gevolgd door 50-100 mg elke 4 tot 6 uur. De aanbevolen doses zijn als richtlijn te beschouwen. Patiënten moeten steeds de laagste dosis krijgen die de pijn effectief onder controle houdt. Een totale dagdosis van 400 mg mag niet overschreden worden, tenzij in bijzondere klinische omstandigheden. De noodzaak van de voortzetting van de behandeling dient regelmatig beoordeeld te worden aangezien ontwenningverschijnselen en afhankelijkheid gemeld zijn (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik").

*Pediatrische populatie:*

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

*Bejaarde patiënten:*

Over het algemeen is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten (tot de leeftijd van 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatiehalfwaardetijd van tramadol verhoogd zijn. Daarom moet het doseringsinterval, indien noodzakelijk, aan de hand van de behoefte van de patiënt worden verlengd.

*Patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie:*

Bij patiënten met een nieraandoening en/of een leverinsufficiëntie is de uitscheiding van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig in overweging worden genomen in functie van de noden van de patiënt.

Bij patiënten met een ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie wordt het gebruik van Tradonal Odis, 50 mg orodispergeerbare tabletten niet aanbevolen.

Aangezien tramadol maar zeer langzaam door hemodialyse of hemofiltratie wordt verwijderd, is toediening na dialyse gewoonlijk niet nodig om pijnstilling te handhaven.

Wijze van toediening:

De tablet smelt snel in de mond en wordt vervolgens doorgeslikt. De tablet kan ook in een half glas water worden opgelost, omgeroerd en onmiddellijk worden opgedronken, onafhankelijk van maaltijden..

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof tramadolhydrochloride of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het product mag niet worden toegediend aan patiënten met een acute intoxicatie of met een overdosis alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotropica.

Net als andere opioïde analgetica mag het niet worden toegediend aan patiënten die monoamino-oxidaseremmers (MAO-inhibitoren) krijgen toegediend of binnen twee weken nadat de behandeling met deze middelen is beëindigd. Het mag niet gelijktijdig worden toegediend met nalbufine, buprenorfine of pentazocine (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde epilepsie.

Tramadol mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding wanneer een lange termijn behandeling noodzakelijk is.

Tradonal Odis is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

Gelijktijdig gebruik van Tradonal Odis 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 Odis 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).

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### *Afhankelijkheid, tolerantie en potentieel voor misbruik*

Bij therapeutische doses kan Tradonal Odis ontwenningssverschijnselen veroorzaken.

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van verkeerd gebruik, misbruik of verslaving. De risico's zijn verhoogd bij patiënten met een verleden van middelenmisbruik (inclusief alcoholmisbruik) of een psychische aandoening (bijv. ernstige depressie).

Overmatig gebruik of misbruik kan leiden tot overdosering en/of overlijden.

Tolerantie evenals psychische en fysieke afhankelijkheid kunnen ontstaan vooral na langdurig gebruik.

Bij therapeutische doses zijn ontwenningssverschijnselen gemeld met een vermeldingsfrequentie van 1 op 8.000. Afhankelijkheid en misbruik zijn minder vaak gemeld. Vanwege dit mogelijke risico moet regelmatig de klinische noodzaak van verdere behandeling worden beoordeeld. Bij patiënten die neigen tot misbruik of afhankelijkheid dient de behandeling gedurende korte perioden en onder strenge controle van de arts te worden toegepast.

Tradonal Odis is niet geschikt als substituuat voor opioïdafhangelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïdagonist is, kan het de ontwenningssverschijnselen van morfine niet onderdrukken. Als een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosering geleidelijk af te bouwen om ontwenningssymptomen 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.

### *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 dosering.

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 schattingen van de prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties zijn hieronder samengevat:

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-Europeaanen	1% tot 2%

### *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.

### *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, multiële traumata of na een uitgebreide chirurgische procedure. Die factoren kunnen de symptomen van opiaattoxiciteit verergeren.

Alcoholgebruik en gelijktijdig gebruik van carbamazepine wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling.

### *Voorzorgen:*

Tradonal Odis dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een hoofdletsel, verhoogde intracraniale druk, lever- en nierfunctiestoornis, verlaagd bewustzijn en bij patiënten die gevoelig zijn voor convulsieve aandoeningen of in shock verkeren.

Bij therapeutische dosissen zijn convulsies gemeld en het risico kan verhoogd zijn bij doses hoger dan de gebruikelijke hoogste dagelijkse dosislímiet. Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie of degenen die gevoelig zijn voor epilepsieaanvallen mogen alleen met tramadol worden behandeld indien hiervoor dringende redenen zijn. Het risico van convulsies kan toenemen bij patiënten die tramadol gelijktijdig gebruiken met medicatie die de drempel voor epilepsieaanvallen kan verlagen (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Bij de aanbevolen doses is het onwaarschijnlijk dat Tradonal Odis klinisch relevante ademhalingsdepressie veroorzaakt. Voorzichtigheid moet echter worden betracht bij de behandeling van patiënten met bestaande ademhalingsdepressie of overmatige bronchiale afscheiding en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.

### *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 20 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine, wat schadelijk kan zijn voor patiënten met fenylketonurie.

De pepermint-rootbeer smaakstof bevat maltodextrine (glucose). Patiënten met zeldzame glucosegalactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Gelijktijdig gebruik van de volgende middelen is gecontraïndiceerd:*

Bij patiënten die 14 dagen voorafgaand aan de toediening van het opioïd pethidine werden behandeld met monoaminoxidaseremmers, hebben zich levensbedreigende interacties voorgedaan met effecten op het centraal zenuwstelsel evenals op het ademhalings- en bloedcirculatiecentrum (risico op serotonerg syndroom – zie onder). De mogelijkheid dat gelijksoortige interacties optreden tussen monoaminoxidaseremmers (inclusief de selectieve MAO A en B remmers en linezolide) en tramadol kan niet worden uitgesloten.

De combinatie van gemengde agonisten/antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) en tramadol wordt niet aanbevolen, omdat het analgetisch effect van een zuivere agonist in deze omstandigheden in theorie kan worden verminderd en ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

*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).

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 Odis met andere centraal werkende geneesmiddelen (met inbegrip van andere opioïde derivaten, benzodiazepines, barbituraten, andere anxiolyten, hypnotica, sedatieve anti-depressiva, sedatieve anti-histamines, neuroleptica, anti-hypertensiva met werking op het CZS, baclofen en alcohol) kunnen de CZS-onderdrukkende effecten, waaronder ook ademhalingsdepressie, versterken.

Gelijktijdige toediening met carbamazepine verlaagt de serumconcentraties van tramadol zo duidelijk dat een vermindering van het pijnstillend effect en een kortere werkingsduur kunnen voorkomen.

Tramadol kan convulsies induceren en ook de kans doen toenemen dat serotonine-heropname remmers (SSRI's) (SSRIs: Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors), serotonine-en-noradrenaline heropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de drempelwaarde voor aanvallen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) convulsies veroorzaken (zie rubrieken 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" en 5.2 "Farmacokinetische gegevens").

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van interactie met coumarine-anticoagulantia resulterend in een verhoogde 'international normalised ratio' (INR) en daarom is voorzichtigheid geboden op het moment dat bij patiënten die anticoagulantia gebruiken de behandeling met tramadol wordt gestart.

In een beperkt aantal studies was te zien dat pre- of postoperatieve toediening van de anti-emetische 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol verhoogde in patiënten met postoperatieve pijn.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

*Zwangerschap:*

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar bij mensen om te beoordelen of er misvormingen optreden wanneer tramadol tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gegeven wordt.

Bij experimenteel onderzoek bij dieren zijn geen teratogene effecten gezien, maar bij hoge doseringen trad foetotoxiciteit op als gevolg van maternotoxiciteit (zie rubriek 5.3 "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek").

Tramadol kan de placenta passeren en derhalve, zoals ook met andere opioïde analgetica, kan chronisch gebruik van tramadol tijdens het derde trimester ontwenningverschijnselen bij de pasgeborene induceren. Aan het eind van de zwangerschap kunnen hoge doseringen, zelfs bij korte behandeling, onderdrukking van de ademhaling opwekken bij de

pasgeborene. Over de veiligheid van tramadol tijdens zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens; daarom dient Tradonal Odis bij zwangere vrouwen niet te worden gebruikt.

*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.

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

Tradonal Odis kan slaperigheid veroorzaken en dit effect kan worden versterkt door alcohol en andere middelen met centraal depressieve werking. Ambulante patiënten moeten, indien ze hiervoor gevoelig zijn, worden gewaarschuwd geen auto te besturen of machines te bedienen.

**4.8. Bijwerkingen**

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen 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)

<b>Orgaansysteem</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	<i>Zelden</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- allergische reacties (bijv. dyspneu, bronchospasme, ‘wheezing’, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.</li> </ul>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	<i>Zelden</i>	- veranderingen in eetlust
	<i>Niet bekend</i>	- hypoglycemie, hyponatriëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	<i>Zelden</i>	<p>Volgende bijwerkingen kunnen variëren in aard en intensiteit afhankelijk van het individu (zie onder):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stemmingswisselingen (bijv. vrolijkheid, dysforie)</li> <li>- veranderingen in activiteit (bijv. vermindering, toename)</li> <li>- verandering in cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. beslisgedrag, waarnemingsstoornissen)</li> <li>- hallucinaties</li> <li>- verwardheid</li> <li>- slaapstoornissen</li> <li>- nachtmerries</li> <li>- afhankelijkheid (zie onder)</li> </ul>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	<i>Zeer vaak</i>	- duizeligheid
	<i>Vaak</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hoofdpijn</li> <li>- slaperigheid</li> </ul>
	<i>Zelden</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- epileptiforme convulsies (zie onder)</li> <li>- paresthesie</li> <li>- tremor</li> </ul>
	<i>Zeer zelden (incl. geïsoleerde gevallen)</i>	- vertigo

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

	<i>Niet bekend</i>	- Serotoninesyndroom
<b>Oogaandoeningen</b>	<i>Zelden</i>	- wazig zien
<b>Hartaandoeningen</b>	<i>Soms</i>	- Cardiovasculaire regulatie (bijv. palpitatie, tachycardie, orthostatische hypotensie, cardiovasculaire collaps). - Deze effecten kunnen zich met name voordoen bij intraveneuze toediening en bij patiënten onder lichamelijke stress.
	<i>Zelden</i>	- bradycardie, verhoging van de bloeddruk
<b>Bloedvataandoeningen</b>	<i>Zeer zelden</i>	- opvliegers
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	<i>Zeer zelden (incl. geïsoleerde gevallen)</i>	- verslechtering van astma, - ademhalingsdepressie (zie onder)
	<i>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>	- hik
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	<i>Zeer vaak</i>	- braken - misselijkheid
	<i>Vaak</i>	- obstipatie - droge mond
	<i>Soms</i>	- kokhalzen - gastro-intestinale irritatie (druk op de maag, opgeblazen gevoel)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	<i>Zeer zelden (incl. geïsoleerde gevallen)</i>	- stijging van de leverenzymwaarden (enkele geïsoleerde gevallen werden gemeld)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	<i>Vaak</i>	- transpireren
	<i>Soms</i>	- huidreacties (bijv. pruritus, rash, urticaria)
<b>Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen</b>	<i>Zelden</i>	- motorische zwakte
<b>Nier- en urinewegenaandoeningen</b>	<i>Zelden</i>	- mictiestoornissen (moeite met urineren en urineretentie)
<b>Algemene aandoeningen</b>	<i>Vaak</i>	- vermoeidheid

Na de toediening van tramadol kunnen psychische bijwerkingen voorkomen die individueel variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de behandeling). Hieronder vallen onder meer stemmingswisselingen (meestal opgetogenheid, af en toe dysforie), veranderingen in activiteit (meestal vermindering, af en toe verhoging) en veranderingen in cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen), hallucinaties, verwardheid, slaapstoornissen en nachtmerries.

Langdurige toediening van Tradonal Odis kan tot afhankelijkheid leiden (zie rubriek 4.4).

Ontwenningverschijnselen, overeenkomend met die welke optreden bij ontwenning van opiaten, kunnen zich als volgt voordoen: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Epileptiforme convulsies doen zich zelden voor en treden voornamelijk op na toediening van hoge dosissen tramadol of na gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen of zelf cerebrale convulsies veroorzaken (bijv. antidepressiva of antipsychotica, zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Verslechtering van astma is ook gemeld, hoewel een causaal verband niet is vastgesteld. Ademhalingsdepressie is gemeld. Als de aanbevolen dosissen sterk worden overschreden en gelijktijdig andere stoffen met centraal depressieve werking worden toegediend (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie"), kan ademhalingsdepressie optreden.

### **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](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### **4.9. Overdosering**

Symptomen van overdosering komen overeen met die van andere opioïde analgetica en omvatten onder meer miosis, braken, hypotensie, cardiovasculaire collaps, sedatie en coma, epilepsieaanvallen en ademhalingsdepressie. Ademhalingsstilstand kan eveneens optreden. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Er moeten ondersteunende maatregelen worden ingesteld zoals het vrijhouden van de luchtwegen en handhaving van de cardiovasculaire functie. Naloxon moet worden gebruikt om ademhalingsdepressie op te heffen; stuipen kunnen onder controle worden gebracht met diazepam. Door toediening van naloxon kan het risico tot optreden van een aanval toenemen. Het gebruik van benzodiazepines (intraveneus) moet worden overwogen bij patiënten met een aanval.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: analgeticum, overige opioïden; ATC-code: N02AX02

#### *Werkingsmechanisme*

Tramadol is een centraal werkend analgeticum. Het is een niet-selectieve zuivere agonist van mu-, delta- en kappa-opioïdreceptoren met een grotere affiniteit voor de mu-receptor. Andere mechanismen die aan de analgetische werking ervan kunnen bijdragen, zijn de remming van de neuronale heropname van noradrenaline en versterking van het vrijmaken van serotonine.

Tramadol bezit ook antitussieve eigenschappen. In tegenstelling tot morfine onderdrukt tramadol de ademhaling niet binnen een groot bereik van pijnstillende doseringen. Het effect van tramadol op het cardiovasculaire systeem is relatief klein. De werkingskracht van tramadol ligt tussen 1/10 en 1/6 van dat van morfine.

#### 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 tramadolhydrochloride hoger 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*

Na orale toediening wordt tramadol vrijwel volledig geabsorbeerd. Na een enkele dosis is de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 70% en deze neemt toe tot ongeveer 90% bij steady state.

Na toediening van een enkele orale dosis tramadolhydrochloride van 100 mg aan jonge gezonde vrijwilligers waren binnen ongeveer 15-45 minuten plasmaconcentraties aantoonbaar met een gemiddelde  $C_{\max}$  van 280 tot 308 ng/ml en  $T_{\max}$  van 1,6 tot 2 uur.

In een specifiek onderzoek waarin de orodispergeerbare tabletten werden vergeleken met capsules met onmiddellijke afgifte, resulteerde de toediening van een enkele dosis van 50 mg Tradonal Odis aan gezonde vrijwilligers in een gemiddelde AUC van  $1102 \pm 357$  ng.h/ml, een gemiddelde  $C_{\max}$  van  $141 \pm 39$  ng/ml en een gemiddelde  $t_{\max}$  van 1,5 uur. Dit toonde bio-equivalentie aan met 50 mg capsules met onmiddellijke afgifte (AUC  $1008 \pm 285$  ng.h/ml,  $C_{\max}$   $139 \pm 37$  ng/ml,  $T_{\max}$  1,5 uur).

### *Distributie*

De plasma-eiwitbinding van tramadol is ongeveer 20%. Deze is onafhankelijk van de plasmaconcentratie van het geneesmiddel binnen het therapeutisch doseringsbereik.

Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière. Tramadol en zijn metaboliet O-desmethyltramadol zijn in zeer kleine hoeveelheden (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis) teruggevonden in de moedermelk.

Tramadol heeft een hoge affiniteit voor weefsels met een schijnbaar distributievolume van 3 tot 4 l/kg.

### *Biotransformatie*

Tramadol wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6. Het ondergaat biotransformatie tot een aantal metabolieten, voornamelijk door N- en O-demethylering.

O-desmethyltramadol blijkt de farmacologisch meest werkzame metaboliet te zijn, die analgetische werking bij knaagdieren laat zien. Het is 2 tot 4 maal actiever dan tramadol.

Aangezien mensen een groter percentage onveranderd tramadol uitscheiden dan dieren, wordt verondersteld dat de bijdrage van deze metaboliet aan de analgetische werking bij mensen waarschijnlijk minder is dan bij dieren. Bij mensen is de plasmaconcentratie van deze metaboliet ongeveer 25% van die van onveranderd tramadol.

De inhibitie van een of beide cytochroom P450 iso-enzymen, CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij het metabolisme van tramadol, kan de plasmaconcentratie van tramadol of de werkzame metaboliet hiervan beïnvloeden.

### *Eliminatie*

De eliminatie-halfwaardetijd  $t_{1/2\beta}$  van tramadol was  $6,0 \pm 1,5$  uur bij jonge vrijwilligers. Voor O-desmethyltramadol is  $t_{1/2\beta}$  (bij 6 gezonde vrijwilligers) 7,9 uur (bereik 5,4 – 9,6 uur).

Wanneer met  $C^{14}$ -gelabeld tramadol aan mensen werd toegediend, werd ongeveer 90% via de nieren uitgescheiden en werd de resterende 10% in de feces teruggevonden.

De farmacokinetiek van tramadol vertoont weinig leeftijdsafhankelijkheid bij vrijwilligers tot de leeftijd van 75 jaar. Bij vrijwilligers ouder dan 75 jaar was de  $t_{1/2\beta}$   $7,0 \pm 1,6$  uur bij orale toediening.

Omdat tramadol zowel metabool als renaal wordt uitgescheiden, kan de eliminatie-halfwaardetijd  $t_{1/2\beta}$  bij lever- of nierfunctiestoornis verlengd zijn. De toename in de  $t_{1/2\beta}$ -waarden is echter relatief laag als ten minste één van deze organen normaal functioneert. Bij patiënten met levercirrose was de  $t_{1/2\beta}$  gemiddeld  $13,3 \pm 4,9$  uur. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq 5$  ml/min) was deze  $11,0 \pm 3,2$  uur.

### *Lineariteit/non-lineariteit*

Binnen het therapeutische doseringsbereik heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

De PK/PD relatie is dosis-afhankelijk maar varieert binnen een groot bereik. Over het algemeen is een serumconcentratie tussen 100 en 300 ng/ml effectief.

#### 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

Bij toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige en herhaalde doses (knaagdieren en honden) wordt pas toxiciteit (levertoxiciteit) waargenomen bij een blootstelling aan tramadol van 10 maal de te verwachten dosis bij de mens. Symptomen van toxiciteit komen overeen met die van opioïden en zijn onder meer rusteloosheid, ataxie, braken, tremor, dyspneu en convulsies.

Bij blootstelling aan tramadol (> dan verwacht bij de mens) tijdens levenslange toxiciteitsonderzoeken bij knaagdieren werden geen aanwijzingen voor carcinogeen risico geconstateerd en een reeks *in-vitro* en *in-vivo* mutageniteitsonderzoeken waren negatief.

Bij experimenteel onderzoek bij dieren (ratten en konijnen: de dosering van toegediend tramadol was tot zeven maal hoger dan de dosering toegediend aan mensen) zijn geen teratogene effecten geconstateerd. In de onderzoeken werden minimale embryotoxische effecten (vertraagde ossificatie) waargenomen. In de onderzoeken werd geen effect waargenomen op de vruchtbaarheid of de ontwikkeling van het nageslacht.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Ethylcellulose,  
copovidon,  
siliciumdioxide,  
mannitol (E421),  
crospovidon,  
aspartaam (E951),  
pepermunt en 'rootbeer' aroma,  
magnesiumstearaat.

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

**6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

**6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Tabletten in blisterverpakkingen bestaande uit twee lagen:

- een geheel van polyamide/aluminium/PVC
- een folielaag van aluminium.

Verpakkingen van 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60 en 100 tabletten.

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**

Viatrix Healthcare – Terhulpesteenweg 6A – B-1560 Hoeilaart

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

BE 267032

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 september 2004

B. Datum van laatste verlenging: 30 september 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

11/2023

Datum van goedkeuring : 03/2024