

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramal, druppels voor oraal gebruik, oplossing 100 mg/ml

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Tramal druppels voor oraal gebruik*, oplossing bevat 50 mg tramadolhydrochloride per 0,5 ml (100 mg/ml). Dit komt overeen met 2,5 mg per druppel.

Hulpstoffen met bekend effect: 0,5 ml druppels bevat 100 mg sucrose (zie rubriek 4.4) en 0,5 mg macrogolglycerolhydroxy-stearaat.

Dit geneesmiddel bevat 150 mg propyleenglycol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

*Tramal druppels voor oraal gebruik 100mg/ml*

Druppels voor oraal gebruik, oplossing

Heldere, licht-visceuze, kleurloze tot lichtgele oplossing

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute en chronische pijn van matige tot ernstige aard, zoals veroorzaakt door operaties, trauma of maligniteit.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe moet de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Een dagdosis van 400 mg werkzame stof dient niet te worden overschreden, behalve bij bijzondere klinische omstandigheden.

Tenzij anders voorgeschreven, dient Tramal als volgt te worden gedoseerd:

##### Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar:

50 tot 100 mg tramadolhydrochloride, iedere 4 tot 6 uur (zie rubriek 5.1).

Indien Tramal wordt toegepast tegen acute pijn, moet rekening worden gehouden met het feit dat het effect iets later inzet dan dat van niet-opioïde analgetica en vergelijkbaar met dat van andere zwakke opioïden.

##### Kinderen ouder dan 1 jaar:

Enkele dosis: 1-2 mg/kg lichaamsgewicht (geschikte vorm is *druppels voor oraal gebruik*).

In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Een dagdosis van 8 mg/kg lichaamsgewicht of 400 mg werkzame stof (welke lager is) dient niet te worden overschreden (zie rubriek 5.1).

Er bestaat geen ervaring met toepassing bij kinderen jonger dan 1 jaar.

##### *Tramal druppels voor oraal gebruik:*

Richtlijnen voor lichaamsgewicht-gerelateerde dosering in kinderen vanaf 1 jaar oud:

<u>Leeftijd bij benadering</u>	<u>Lichaams-gewicht</u>	<u>Aantal druppels voor enkelvoudige dosis (1-2 mg/kg)</u>
1 jaar	10 kg	4 - 8
3 jaar	15 kg	6 - 12
6 jaar	20 kg	8 - 16
9 jaar	30 kg	12 - 24
11 jaar	45 kg	18 - 36

Ouderen:

In de regel is een aanpassing van de dosering bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de uitscheiding zijn verlengd. In dat geval dient het doseringsinterval aan de hand van de behoefte van de patiënt te worden verlengd.

Patiënten met nierinsufficiëntie/dialyse en leverfunctiestoornis:

De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt.

**Wijze van toediening**

De *druppels voor oraal gebruik* dienen te worden ingenomen met een kleine hoeveelheid vloeistof of op suiker, met of zonder voedsel.

Gehalte tramadolhydrochloride in aantal druppels:

<u>Aantal druppels</u>	<u>Tramadolhydrochloride</u>
1 druppel	2.5 mg
5 druppels	12.5 mg
10 druppels	25 mg
15 druppels	37.5 mg
20 druppels	50 mg
25 druppels	62.5 mg
30 druppels	75 mg
35 druppels	87.5 mg
40 druppels	100 mg

**Behandeldoelen en stopzetting**

Voordat de behandeling met Tramal 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).

**Duur van toediening**

Tramadol mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt. Indien, gezien de aard en ernst van de aandoening, een chronische pijnbehandeling met Tramal noodzakelijk is, dient zorgvuldig en regelmatig te worden nagegaan (indien noodzakelijk door het inlassen van onderbrekingen in de behandeling) of en in hoeverre verdere behandeling noodzakelijk is.

**4.3 Contra-indicaties**

Tramal mag niet worden gebruikt bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of andere psychotrope geneesmiddelen,

- patiënten die MAO-remmers krijgen toegediend, of deze de afgelopen 14 dagen hebben gebruikt (zie rubriek 4.5),
- patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is door middel van behandeling,
- behandeling van ontweningsverschijnselen bij drugsverslaafden.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramal dient alleen met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, patiënten met hoofdletsel, shock, bewustzijnsvermindering van onduidelijke herkomst, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, of verhoogde intracranieële druk.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden dient het geneesmiddel met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Gelijktijdig gebruik van Tramal en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om Tramal gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet de laagste effectieve dosis van Tramal gebruikt worden en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten behandeld worden voor onderdrukte ademhaling of in het geval van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (zie rubriek 4.5) of indien de aanbevolen dosering aanzienlijk wordt overschreden (zie rubriek 4.9), omdat de mogelijkheid van onderdrukte ademhaling niet uitgesloten kan worden in deze situaties.

##### 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.

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die tramadol in de aanbevolen dosering gebruikten. Het risico kan toenemen, indien de aanbevolen dagelijkse hoogste doseringslimiet (400 mg) tramadol wordt overschreden. Daarnaast kan tramadol bij patiënten die worden behandeld met medicijnen die de aanvalsdrempel voor insulten kunnen verlagen, het risico op insulten doen toenemen (zie rubriek 4.5). Patiënten met epilepsie of die gevoelig zijn voor insulten dienen alleen met tramadol te worden behandeld, indien de omstandigheden dat noodzakelijk maken.

##### 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.

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

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

Herhaald gebruik van Tramal 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 Tramal 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 Tramal en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

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

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

Tramadol is niet geschikt als substituut in opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïd-agonist is, kan het de ontwenningverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

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

### **CYP2D6-metabolisme**

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt.

Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie.

Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van <bijwerkingen> van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

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

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

### **Postoperatief gebruik bij kinderen**

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

### **Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie**

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, waaronder kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren.

### **Bijnierinsufficiëntie**

Opioïde analgetica kunnen soms omkeerbare bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïdvervangings therapie vereisen. Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn: ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

Tramal druppels voor oraal gebruik bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Tramadol mag niet met MAO-remmers worden gecombineerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die MAO-remmers gebruikten in de laatste 14 dagen voor gebruik van het opiaat pethidine, zijn levensbedreigende interacties waargenomen op het centrale zenuwstelsel, de respiratoire en cardiovasculaire functies. Dezelfde interacties met MAO-remmers kunnen niet worden uitgesloten tijdens behandeling met Tramal.

Gelijktijdig gebruik van tramadol en andere geneesmiddelen met centraal-depressieve werking, waaronder alcohol, kan de effecten op het centrale zenuwstelsel versterken (zie rubriek 4.8).

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. De dosis van Tramal en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

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

De resultaten van farmacokinetisch onderzoek hebben tot dusver uitgewezen dat bij gelijktijdig of voorafgaand gebruik van cimetidine (enzymremmer) geen klinisch relevante interacties zijn te verwachten. Het gelijktijdig of voorafgaand gebruik van carbamazepine (enzyminductor) kan het pijnstillende effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers (SSRI's), serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRIs), tricyclische antidepressiva, anti-psychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

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

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer gelijktijdige toediening van tramadol en coumarine derivaten (bv. warfarine) plaatsvindt, aangezien er meldingen zijn van een toegenomen INR met zware bloeding en ecchymoses bij sommige patiënten.

Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erythromycine, kunnen mogelijk het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-demethyl-metaboliet remmen. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht (zie rubriek 4.8).

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

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

##### Zwangerschap

Uit dierproeven met tramadol blijkt dat er bij zeer hoge doses effecten zijn op de orgaanontwikkeling, botvorming en neonatale mortaliteit. Teratogene effecten werden niet gezien. Tramadol passeert de

placenta. Er zijn te weinig gegevens bekend over de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom dient tramadol niet te worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Tramadol beïnvloedt - wanneer het voor of tijdens de geboorte wordt toegediend - de contractiliteit van de uterus niet. Bij de neonat kan het tot doorgaans klinisch onbelangrijke veranderingen van de ademhalingsfrequentie leiden. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot neonatale onthoudingsverschijnselen.

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

Tramadol kan, zelfs wanneer het volgens de voorschriften wordt gebruikt, effecten veroorzaken zoals slaperigheid en duizeligheid. Hierdoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderen. Dit geldt met name in combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid, beiden in meer dan 10% van de patiënten voorkomend.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- 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: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

#### Immuunsysteemaandoeningen:

*Zelden:* allergische reacties (bijv. dyspneu, bronchospasme, piepende adem, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

*Zelden:* veranderingen van eetlust.

*Niet bekend:* hypoglycemie.

#### Psychische stoornissen:

*Zelden:* hallucinaties, toestand van verwardheid, slaapstoornissen, delirium, angst en nachtmerries. Psychische bijwerkingen kunnen na gebruik van tramadol optreden, deze variëren wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naar gelang persoonlijkheid en duur van de medicatie). Daaronder vallen stemmingsveranderingen (meestal euforische stemming, soms dysforie), veranderingen in de activiteit (meestal vermindering, soms stijging) en veranderingen van de cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. vermogen om beslissingen te nemen, waarnemingsstoornissen). Een geneesmiddelenafhankelijkheid kan optreden.

Symptomen welke optreden bij ontwenning, vergelijkbaar met de ontwenningverschijnselen bij opiaten, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen welke zeer zelden zijn waargenomen bij beëindiging van tramadolgebruik

zijn: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid, wanen, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).

Zenuwstelselaandoeningen:

*Zeer vaak:* duizeligheid.

*Vaak:* hoofdpijn, slaperigheid.

*Zelden:* paraesthesia, tremor, convulsies, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope, spraakstoornissen.

*Niet bekend:* serotoninesyndroom

Convulsies traden voornamelijk op na toediening van hoge doses tramadol of na gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Oogaandoeningen:

*Zelden:* mirose, wazig zien, mydriasis.

Hartaandoeningen:

*Soms:* cardiovasculaire regulatie (palpatie, tachycardie). Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneuze toediening en bij patiënten die onder lichamelijke stress staan.

*Zelden:* bradycardie

Bloedvataandoeningen

*Soms:* cardiovasculaire regulatie (orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneus toediening en bij patiënten die onder fysieke stress staan.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

*Zelden:* onderdrukte ademhaling, dyspneu.

Als de aanbevolen dosering aanzienlijk overschreden is en andere centraal depressieve stoffen gelijktijdig zijn toegediend (zie rubriek 4.5), kan onderdrukte ademhaling optreden.

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

*Niet bekend:* Hik

Maagdarmstelselaandoeningen:

*Zeer vaak:* misselijkheid.

*Vaak:* verstopping, droge mond, braken.

*Soms:* braakneiging, maagdarmongemak (bijv. druk op de maag, gevoel van volheid), diarree.

Lever- en galaandoeningen:

*Zelden:* toename van leverenzymwaarden

Huid- en onderhuidaandoeningen:

*Vaak:* hyperhidrose.

*Soms:* huidreacties (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria).

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

*Zelden:* motorische slapte.

Nier- en urinewegaandoeningen:

*Zelden:* mictiestoornissen (dysurie en urine retentie).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

*Vaak:* vermoeidheid.

Onderzoeken:

*Zelden:* bloeddruk verhoogd

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramal 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

In principe kunnen bij een tramadol-vergiftiging vergelijkbare symptomen verwacht worden als bij andere centraal werkzame analgetica (opiaten). Hieronder vallen in het bijzonder miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot een comateuze toestand, convulsies en onderdrukte ademhaling tot ademhalingsstilstand.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

### *Behandeling*

Hier gelden de algemene noodmaatregelen. Houdt de luchtwegen open en houdt de ademhaling en bloedsomloop in stand, al naar gelang de symptomen. Het tegengif voor onderdrukte ademhaling is naloxon. Bij dierproeven bleek naloxon echter niet te werken tegen convulsies. In dat geval dient diazepam intraveneus te worden toegediend.

In het geval van vergiftiging met orale toedieningsvormen, wordt gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of maagspoeling alleen aangeraden binnen 2 uur na tramadol inname. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in het geval van vergiftiging met extreem grote hoeveelheden of toedieningsvormen met verlengde afgifte.

Tramadol wordt door hemodialyse of hemofiltratie minimaal verwijderd uit het plasma. Daarom is bij acute intoxicatie door Tramal hemodialyse of hemofiltratie alleen geen geschikte manier van detoxificatie.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere opioïden; ATC code N02 AX02

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum. Het is een niet-selectieve, volledige agonist van  $\mu$ -,  $\delta$ - en  $\kappa$ -opiatreceptoren met een grotere affiniteit voor de  $\mu$ -receptor. Andere mechanismen die tot de analgetische werking bijdragen, zijn remming van de neuronale her-opname van noradrenaline en versterking van de afgifte van serotonine.

Tramadol heeft een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine heeft tramadol in een analgetische dosis over een groot bereik geen onderdrukkende werking op de ademhaling. Bovendien wordt de gastro-intestinale motiliteit minder beïnvloed. De effecten op het cardiovasculaire systeem lijken gering te zijn. De sterkte van tramadol is vastgesteld op  $1/10$  (een tiende) tot  $1/6$  (een zesde) van morfine.

#### Pediatrische populatie

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

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



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Binnen het therapeutische doseringsgebied heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

#### Intramusculaire toediening

Tramadol wordt na intramusculaire toediening in mensen snel en volledige geabsorbeerd: de gemiddelde maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) wordt bereikt na 45 minuten en de biologische beschikbaarheid is bijna 100%.

#### Orale toediening (capsules)

Tramadol wordt na orale toediening in mensen voor ongeveer 90% geabsorbeerd. De absorptie halfwaardetijd bedraagt  $0,38 \pm 0,18$  uur.

Een vergelijking van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) van tramadol na orale en intraveneuze toediening laat een biologische beschikbaarheid zien van  $68 \pm 13\%$  voor Tramal capsules. De steady-state concentraties van tramadol zijn 30% tot 40% hoger dan die geëxtrapoleerd van eenmalige (single-dose) toediening. Als zodanig is de orale biologische beschikbaarheid van tramadol hoger dan van opioïden als morfine, fentanyl en hydromorfon, die variëren van ~20% tot ~50%. Maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 2 uur na toediening van Tramal capsules bereikt.

#### Orale toediening (druppels voor oraal gebruik)

De farmacokinetische eigenschappen van *Tramal druppels voor oraal gebruik* verschillen niet significant met de farmacokinetische eigenschappen van *Tramal capsules* met betrekking tot de mate van biologische beschikbaarheid zoals gemeten met AUC.

De  $C_{max}$  voor *Tramal druppels voor oraal gebruik* wordt bereikt na 1 uur.

### Verdeling (alle formuleringen)

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). De plasma-eiwitbinding is ongeveer 20 %.

Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta. Zeer kleine hoeveelheden van de stof en het O-desmethyl-derivaat worden teruggevonden in de moedermelk (resp. 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

### Metabolisme (alle formuleringen)

Tramadol wordt bij mensen voornamelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering, alsmede door conjugatie van de O-desmethylproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er bestaan interindividueel grote kwantitatieve verschillen voor de andere metabolieten. Tot op heden werden in de urine 11 metabolieten aangetroffen. Uit dierproeven is gebleken dat O-desmethyltramadol een factor 2-4 sterker is dan de moedersubstantie. De halfwaardetijd  $t_{1/2,\beta}$  (6 gezonde proefpersonen) bedraagt 7,9 uur (5,4 – 9,6 uur) en is ongeveer hetzelfde als die van tramadol.

De remming van een of beide typen van isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol, zou de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet kunnen beïnvloeden.

### Excretie (alle formuleringen)

Tramadol en de metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve urineuitscheiding is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. Onafhankelijk van de manier van toediening bedraagt de eliminatie halfwaardetijd  $t_{1/2,\beta}$  ongeveer 6 uur. Bij patiënten boven de 75 jaar kan deze tijd met ongeveer een factor 1,4 zijn verlengd. Bij een lever- of nierfunctiestoornis kan de halfwaardetijd enigszins worden verlengd. Bij patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden vastgesteld van  $13,3 \pm 4,9$  uur (tramadol) resp.  $18,5 \pm 9,4$  uur (O-desmethyltramadol), en in een extreem geval 22,3 uur resp. 36 uur. Bij patiënten met een nierinsufficiëntie (creatinine klaring  $< 5$  ml/min) bedroegen de waarden  $11 \pm 3,2$  uur resp.  $16,9 \pm 3$  uur en in een extreem geval 19,5 uur resp. 43,2 uur.

De relatie tussen serumconcentraties en analgetische werking is afhankelijk van de dosis. Er bestaan echter in afzonderlijke gevallen grote afwijkingen. Over het algemeen is een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml werkzaam.

## Bijzondere patiëntengroepen

### Pediatrische patiënten

Bij kinderen ouder dan 1 jaar en na aanpassing van de dosis aan het lichaamsgewicht, zijn de serumconcentraties en het farmacokinetisch profiel van tramadol gelijk aan die bij volwassenen.

### Ouderen

Het farmacokinetisch profiel van tramadol is gelijk bij gezonde jongvolwassenen en personen tussen 65 en 75 jaar. Bij patiënten ouder dan 75 kan de excretie van tramadol enigszins verlengd zijn.

### Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de excretie van tramadol vertraagd.

### Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de excretie van tramadol vertraagd.

### Pediatrische populatie

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en meervoudige doses orale toediening aan patiënten van 1 tot en met 16 jaar waren vergelijkbaar met deze in volwassenen, wanneer een aangepaste dosis werd gegeven per lichaamsgewicht, maar met een hogere tussenproefpersoon variabiliteit in kinderen van 8 jaar en jonger.

In kinderen jonger dan 1 jaar, werd de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar niet volledig gekarakteriseerd. Informatie afkomstig uit studies in deze leeftijdsgroep geeft aan dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 continu toeneemt bij pasgeborenen, en niveaus van CYP2D6 activiteit zoals bij volwassen worden verondersteld te worden bereikt rond de leeftijd van 1 jaar. Daarenboven kunnen immature glucuronidatiesystemen en een immature nierfunctie resulteren in trage eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol in kinderen tot 1 jaar.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 tot 26 weken aan ratten en honden, alsmede orale toediening gedurende 12 maanden aan honden, geven op grond van hematologische, klinisch-chemische en histologische onderzoeken geen aanwijzingen voor door de stof veroorzaakte veranderingen. Slechts na hoge doseringen, die ver boven de therapeutische dosis lagen, traden centrale zenuwstelsel verschijnselen op: rusteloosheid, salivatie, convulsie en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale doses van 20 mg/kg resp. 10 mg/kg lichaamsgewicht, honden bovendien 20 mg/kg lichaamsgewicht rectaal toegediend, zonder enige reactie.

Tramadol-doseringen vanaf 50 mg/kg/dag veroorzaakten bij ratten toxische effecten bij de moeder en leidden tot een hogere sterfte onder de pasgeboren ratten. In de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op in de vorm van stoornissen van de ossificatie en verlate opening van de vagina en ogen. De vruchtbaarheid van de mannelijke en vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed. Bij konijnen traden vanaf 125 mg/kg toxische effecten bij de moeder en skeletafwijkingen in de nakomelingen op.

In enkele in-vitro testsystemen was sprake van mutagene effecten. Bij in-vivo onderzoeken waren er geen aanwijzingen voor een mutageen effect. Tramadol kan op grond van de tot op heden verworven kennis geclassificeerd worden als niet-mutagene stof.

Er is onderzoek verricht bij ratten en muizen naar het oncogene potentieel van tramadol. Uit het onderzoek bij ratten bleek geen stofgerelateerde toename van de tumorincidentie. Uit het onderzoek bij muizen werd een verhoogde kans op levercel-adenomen bij mannetjes (een dosisafhankelijke, niet-significante stijging vanaf 15 mg/kg) en een toenemend aantal longtumoren bij vrouwtjes van alle dosisgroepen (significant, maar onafhankelijk van de dosis) geconstateerd.

## 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Kaliumsorbaat,  
glycerol,  
propyleenglycol,  
suiker,  
natriumcyclamaat,  
natriumsaccharine,  
macrogolglycerolhydroxystearaat,  
muntolie met verlaagd mentholgehalte,  
anijssmaakstof,  
gezuiverd water.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

### 6.3 Houdbaarheid

*Tramal, druppels voor oraal gebruik, oplossing 100mg/ml:* 4 jaar

Na eerste opening is de houdbaarheid 12 maanden, zonder de vervaldatum te overschrijden. Houd het flesje goed gesloten.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

TRAMAL, druppels voor oraal gebruik, oplossing 100mg/ml:

Voor de bewaarcondities na eerste opening van het product, zie rubriek 6.3. Voor het ongeopend flesje zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bruin flesje van type III glas met polyethyleen druppelaar en polypropyleen schroefdop, à 10 ml.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik van *Tramal druppels voor oraal gebruik*

De fles van *Tramal druppels voor oraal gebruik* is voorzien van een kinderveilige schroefdop. Deze is te openen door gelijktijdig op de dop te drukken en de dop tegen de richting van de klok te draaien. Na gebruik de dop stevig aandraaien. Om de orale druppels te verkrijgen, de fles ondersteboven houden en met de vinger licht op de bodem van de fles tikken tot de eerste druppels verschijnen. (1 druppel = 0,025 ml = 2,5 mg tramadol) (1 ml = 40 druppels).

Verwijdering

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Grünenthal B.V.  
Corridor 21K  
3621 ZA Breukelen

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

*Tramal, druppels voor oraal gebruik, oplossing 100 mg/ml:* RVG 15513

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

**Datum van eerste verlening van de vergunning:** 21 december 1992

**Datum van laatste hernieuwing:** 21 december 2012

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 6 juni 2024