

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Sandoz retard 100, tabletten met verlengde afgifte 100 mg  
Tramadol HCl Sandoz retard 150, tabletten met verlengde afgifte 150 mg  
Tramadol HCl Sandoz retard 200, tabletten met verlengde afgifte 200 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg tramadol (hydrochloride).

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 150 mg tramadol (hydrochloride).  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg tramadol (hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Tramadol HCl Sandoz retard 100, tabletten met verlengde afgifte 100 mg zijn ronde, biconvexe, gebroken witte tabletten.

Tramadol HCl Sandoz retard 150, tabletten met verlengde afgifte 150 mg zijn gebroken witte, capsulevormige tabletten.

Tramadol HCl Sandoz retard 200, tabletten met verlengde afgifte 200 mg zijn gebroken witte, capsulevormige tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pijn, van matige tot ernstige aard.

### 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 altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Een dagdosis van 400 mg tramadolhydrochloride mag niet worden overschreden, behalve in bijzondere klinische omstandigheden. Tenzij anders voorgeschreven, dient Tramadol HCl Sandoz retard als volgt te worden gedoseerd:

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

De gebruikelijke begindosering bedraagt 100 mg tramadolhydrochloride tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds. Het doseringsinterval mag niet minder dan 8 uur bedragen.

Bij onvoldoende pijnstilling kan de dosis worden verhoogd tot:

150 mg tramadolhydrochloride tweemaal daags of  
200 mg tramadolhydrochloride tweemaal daags.

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

Tramadol hydrochloride mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt.

#### *Pediatrische populatie*

Tramadol hydrochloride is niet geschikt voor kinderen onder de 12 jaar.

#### *Ouderen*

In de regel is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten (tot 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij oudere 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 leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie is de uitscheiding van tramadol vertraagd. In deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt. Bij patiënten met ernstige nier en/of leverinsufficiëntie wordt het gebruik van tramadol hydrochloride niet aanbevolen.

De aanbevolen doseringen zijn bedoeld als richtlijn.

#### Wijze van toediening

Tramadol HCl Sandoz retard dient in zijn geheel, zonder te breken of kauwen, met voldoende vloeistof te worden ingenomen. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

#### Behandeldoelen en stopzetting

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Tramadol HCl Sandoz retard mag niet worden gebruikt:

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij een acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, analgetica, opioïden of andere psychofarmaca;
- bij patiënten die MAO-remmers krijgen toegediend, of deze de afgelopen 14 dagen hebben gebruikt (zie rubriek 4.5);
- bij patiënten die lijden aan epilepsie die niet onder controle is door middel van behandeling;
- voor de behandeling van ontwenningverschijnselen bij drugsverslaafden.

### **4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik**

Tramadol hydrochloride dient met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij:

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

- patiënten die afhankelijk zijn van opioïden;
- patiënten met hoofdletsel, shock, bewustzijnsvermindering van onduidelijke herkomst;
- stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie;
- verhoogde intracranieële druk.

Bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden, dient tramadol hydrochloride met voorzichtigheid te worden gebruikt.

### 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.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten behandeld worden voor ademhalingsdepressie 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 ademhalingsdepressie niet uitgesloten kan worden in deze situaties.

Risico van gelijktijdig gebruik met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen  
 Gelijktijdig gebruik van tramadolhydrochloride met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen kunnen leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood. Door deze risico's moet gelijktijdig gebruik met deze sederende middelen alleen overwogen worden bij patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om tramadolhydrochloride gelijktijdig voor te schrijven met sederende middelen, moet de laagst effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwkeuring gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren dat zij letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

### 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.

### CYP2D6 metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort heeft of dit

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

enzym volledig mist, kan een adequaat analgetisch effect niet worden verkregen. Schattingen wijzen erop dat tot 7% van de Kaukasische bevolking dit tekort kan hebben. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliser is, bestaat er een risico op het ontwikkelen van bijwerkingen van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses. Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, kleine pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kan dit symptomen zijn van bloedsomloop en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn.

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

Populatie	Prevalentie %
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afro-Amerikaans	3.4% to 6.5%
Aziatisch	1.2% to 2%
Kaukasisch	3.6% to 6.5%
Grieks	6.0%
Hongaars	1.9%
Noord-Europees	1% to 2%

#### 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.

#### Postoperatief gebruik bij kinderen

Er zijn meldingen in de gepubliceerde literatuur dat tramadol post-operatief gegeven bij kinderen na tonsillectomie en / of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, leidde tot zeldzame, maar levensbedreigende bijwerkingen. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol wordt toegediend aan kinderen voor post-operatieve pijnverlichting en moet gepaard gaan met nauwlettend toezicht op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademdepressie.

#### Kinderen met een aangetaste ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen bij wie de ademhalingsfunctie kan worden aangetast, waaronder neuromusculaire aandoeningen, ernstige hart- of ademhalingsaandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, meerdere trauma's of uitgebreide chirurgische ingrepen. Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren.

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

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

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramadol HCl Sandoz retard, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tramadol HCl Sandoz retard kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Tramadol HCl Sandoz retard kan leiden tot overdosering en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen). Voor de start van de behandeling met Tramadol HCl Sandoz retard en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bv. te 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 langer een therapie met tramadol nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningssymptomen te voorkomen.

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

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

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

Bij patiënten die MAO-remmers gebruiken 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 Tramadol.

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

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

Sederende middelen zoals benzodiazepines en verwante middelen:

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende middelen zoals benzodiazepines of verwante middelen verhogen het risico op sedatie, ademdepressie, coma en dood, door het toegevoegde CZS dempende effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

De resultaten van farmacokinetisch onderzoek hebben tot dusver uitgewezen dat bij gelijktijdig of

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

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.

Gemengde agonisten/antagonisten (b.v. buprenorfine, nalbufine, pentazocine): het analgetische effect van Tramadol, een pure agonist, kan worden verminderd en kunnen ontweningsverschijnselen optreden.

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

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine heropname remmers (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 bij gelijktijdige toediening van tramadol en cumarinederivaten (b.v. warfarine), aangezien er meldingen zijn van een toegenomen international normalized ratio (INR) met significante bloedingen en ecchymose bij sommige patiënten.

Andere werkzame 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-metabooliet remmen. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

Het analgetische effect van tramadol wordt deels gemedieerd door inhibitie van heropname van norepinefrine en het toegenomen vrijkomen van serotonine (5 – HT).

In een beperkte 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 hydrochloride 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, voor maternale dagelijkse orale doses tot 400 mg per dag, komt dit

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

overeen met een gemiddelde hoeveelheid tramadol ingenomen door zuigelingen die borstvoeding hebben gekregen van 3% van de gewichtsgecorrigeerde dosis. Tramadol dient daarom niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding of als alternatief moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met tramadol. Stopzetting van het geven van borstvoeding is over het algemeen niet nodig na een enkele 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 gebruiken

Tramadol hydrochloride kan, zelfs wanneer het volgens voorschrift wordt gebruikt, bijwerkingen 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.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

##### Immuunsysteemaandoeningen

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

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Zelden:* veranderingen van eetlust.

*Niet bekend:* hypoglykemie

##### Psychische stoornissen

*Zelden:* hallucinaties, verwardheid, delirium, slaapstoornissen, 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) variëren. 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, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).





Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak:* vermoeidheid

### Onderzoeken

Zelden: verhoging van de bloeddruk

### Drugverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol HCl Sandoz retard kan leiden tot drugverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugverslaving 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 ademhalingsdepressie 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 ademhalingsdepressie 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 een acute overdosering met tramadol hemodialyse of hemofiltratie alleen geen geschikte manier van detoxificatie.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, andere opioïden

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

ATC-code: N 02 AX 02

### Werkingsmechanisme

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  $\mu$ -receptoren. Andere mechanismen die tot de analgetische werking bijdragen, zijn remming van de neurale her-opname van noradrenaline en een versterking van de afgifte van serotonine.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tramadol heeft een antitussief effect.

In tegenstelling tot morfine heeft tramadol in een analgetische doses 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

Tramadol wordt na orale toediening voor meer dan 90% geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is ca. 70%, onafhankelijk van gelijktijdige voedselinname.

Het verschil tussen geabsorbeerd tramadol en ongemetaboliseerd beschikbaar tramadol wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het lage first-pass effect. Het first-pass effect na orale toediening is maximaal 30%.

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

Na toediening van tramadol retard 100 mg wordt de plasmaconcentratie  $C_{max}$   $141\pm 40$  ng/ml bereikt na 4,9 uur. Na toediening van Tramadol HCl Sandoz retard 200 mg wordt een  $C_{max}$   $260\pm 62$  ng/ml bereikt na 4,8 uur.

### Distributie

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

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

#### Biotransformatie

Tramadol wordt bij mensen voornamelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering en door de conjugatie van de O-demethylproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Bij andere metabolieten bestaan er grote interindividuele kwantitatieve verschillen. Tot op heden zijn in de urine 11 metabolieten aangetroffen. Uit dierproeven is gebleken dat de werking van O-desmethyltramadol een factor 2-4 sterker is dan die van de moedersubstantie. De halfwaardetijd  $t_{1/2,\beta}$  (zes 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 isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij biotransformatie van tramadol, kan de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet beïnvloeden.

#### Eliminatie

Onafhankelijk van de manier van toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd  $t_{1/2,\beta}$  ongeveer 6 uur. Bij patiënten boven de 75 jaar kan deze tijd met ongeveer een factor 1,4 zijn verlengd

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig via de nieren uitgescheiden. De cumulatieve urine-uitscheiding is 90% van de totale radioactiviteit van de toegediende dosis. Bij een lever- of nierfunctiestoornis kan de halfwaardetijd enigszins verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose zijn eliminatiehalfwaardetijden vastgesteld van  $13,3 \pm 4,9$  uur (tramadol) en  $18,5 \pm 9,4$  uur (O-desmethyltramadol), en in een extreem geval 22,3 uur resp. 36 uur. Bij patiënten met een nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 5$  ml/min) bedroegen de waarden  $11 \pm 3,2$  uur en  $16,9 \pm 3$  uur en in een extreem geval 19,5 uur resp. 43,2 uur.

#### Lineariteit

Binnen het therapeutische doseringsbereik heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

De relatie tussen serumconcentratie 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.

#### 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**

Bij herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 tot 26 weken aan ratten en honden, en gedurende 12 maanden aan honden, zijn op grond van hematologische, klinisch-chemische

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

en histologische onderzoeken geen aanwijzingen voor door het werkzame bestanddeel veroorzaakte veranderingen. Slechts na hoge doseringen, die ver boven de therapeutische dosis lagen, traden centrale verschijnselen op: rusteloosheid, salivatie, convulsie, verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen een orale dosis van 20 mg/kg respectievelijk 10 mg/kg lichaamsgewicht, honden verdroegen bovendien 20 mg/kg lichaamsgewicht, rectaal toegediend, zonder enige reactie.

Tramadoldoses vanaf 50 mg/kg/dag veroorzaken bij ratten toxische effecten bij de moeder en leiden tot een toegenomen morbiditeit onder de pas geboren ratten.

In de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op in de vorm van stoornissen 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 niet geclassificeerd worden als een 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 onderzoek bij muizen werd een verhoogde kans op leverceladenomen geconstateerd bij mannetjes (afhankelijk van de dosis, met een niet-significante stijging vanaf 15 mg/kg) en een toenemendaantal longtumoren bij vrouwtjes van alle dosisgroepen (significant, maar onafhankelijk van de dosis).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)

Hyprolose (E463)

Colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat) (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

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

10, 20, 30, 50, 60, 100 en 100x1 (EAV) tabletten met verlengde afgifte in PVC/aluminium

Sandoz B.V.		
Tramadol HCl Sandoz® retard 100/150/200, tabletten met verlengde afgifte 100/150/200 mg		1311-v120a
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		September 2024

blisterverpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

Tramadol HCl Sandoz retard 100 is ingeschreven in het register onder RVG 25693  
Tramadol HCl Sandoz retard 150 is ingeschreven in het register onder RVG 25694  
Tramadol HCl Sandoz retard 200 is ingeschreven in het register onder RVG 25695

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 oktober 2003  
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 26 augustus 2009

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 oktober 2024