


<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> <b>RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 1 van 10

## 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Aurobindo Retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte  
Tramadol HCl Aurobindo Retard 150 mg, tabletten met gereguleerde afgifte  
Tramadol HCl Aurobindo Retard 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

## 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet met gereguleerde afgifte bevat 100 mg tramadolhydrochloride.  
Eén tablet met gereguleerde afgifte bevat 150 mg tramadolhydrochloride.  
Eén tablet met gereguleerde afgifte bevat 200 mg tramadolhydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Tramadol HCl Aurobindo Retard 100 mg, tabletten met gereguleerde afgifte zijn gebroken wit, ronde biconvexe tabletten, diameter 9,1 mm  
Tramadol HCl Aurobindo Retard 150 mg, tabletten met gereguleerde afgifte zijn gebroken wit, capsulevormige tabletten, 14,3 mm lang  
Tramadol HCl Aurobindo Retard 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte zijn gebroken wit, capsulevormige tabletten, 17,1 mm lang

## 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 intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt. In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. Voor doseringen die niet realiseerbaar/praktisch zijn met dit geneesmiddel, zijn er andere sterktes van dit geneesmiddel beschikbaar.

Tenzij anders voorgeschreven, dient Tramadol HCl Aurobindo Retard als volgt te worden gedoseerd:

*Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar:*

De gebruikelijke startdosering bedraagt 100 mg, twee maal daags, 's ochtends en 's avonds. Afhankelijk van de behoefte van de patiënt kunnen opvolgende doseringen eerder dan 12 uur na de voorgaande worden ingenomen, maar niet eerder dan 8 uur na de voorgaande dosis. **In geen geval mogen meer dan 2 doseringen binnen 24 uur worden ingenomen.**

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> <b>RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 2 van 10

Bij onvoldoende pijnstilling kan de dosis worden verhoogd tot:  
150 mg, twee maal daags of 200 mg, twee maal daags (zie rubriek 5.1).

In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gebruikt.  
Een dagdosis van 400 mg werkzame stof moet niet worden overschreden, behalve wanneer uitzonderlijke klinische omstandigheden dit vereisen.

Tramadol HCl Aurobindo Retard mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt.

#### *Pediatrische patiënten*

Tramadol HCl Aurobindo Retard is niet geschikt voor kinderen jonger dan 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.

Bij oudere patiënten (ouder dan 75 jaar) kan de uitscheiding zijn verlengd. Daarom moet in dat geval het doseringsinterval individueel worden verlengd.

#### *Nierinsufficiëntie, dialyse en leverinsufficiëntie*

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

Tramadol HCl Aurobindo Retard tabletten dienen volledig te worden ingeslikt, zonder te breken of kauwen, onafhankelijk van de maaltijden, met voldoende vloeistof.


#### Behandeldoelen en stopzetting

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Tramadol HCl Aurobindo Retard mag niet worden gebruikt bij:

- overgevoeligheid voor tramadol HCl, of andere bestanddelen van de tablet (zie rubriek 6.1).
- acute vergiftiging door alcohol, slaapmiddel, analgetica, opioïden of psychofarmaca.

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> <b>RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 3 van 10

- patiënten die MAO-remmers krijgen toegediend, of deze de afgelopen 14 dagen hebben gebruikt.
- patiënten met epilepsie die niet adequaat onder behandeling staan.
- opioïde ontwenningverschijnselen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol HCl Aurobindo Retard dient alleen na een strikte voordeel-risico afweging met grote voorzichtigheid te worden gebruikt in de volgende gevallen: bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, patiënten met hoofdletsel, shock, bewustzijns-vermindering met onduidelijke oorzaak, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, of verhoogde intracranieële druk, patiënten met matige tot ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

Tramadol HCl Aurobindo Retard mag niet gebruikt worden in combinatie met alcohol.

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

Convulsies zijn gemeld bij patiënten die de aanbevolen dosering tramadol 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 een voorgeschiedenis van epilepsie of 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)

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Tramadol HCl Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindo 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.

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> <b>RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 4 van 10

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 substitutie bij opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel tramadol een opioïd-agonist is, kan het de ontweningsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

Fatale gevallen met onbedoelde overdosis zijn gemeld in relatie met het gebruik van andere psycho-actieve geneesmiddelen of stoffen die alcohol bevatten. Tramadol dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven bij alcoholisten en patienten die andere psycho-actieve geneesmiddelen gebruiken.

Na een langetermijn behandeling (> 3 maanden) van analgetica met een frequenter gebruik van elke 2<sup>e</sup> dag, kan zich hoofdpijn ontwikkelen of verergeren. Gevallen van hoofdpijn door een overmatig gebruik van analgetica (MOH – medication overuse headache) zijn gemeld na off-label gebruik van tramadol bij spannings- of clusterhoofdpijn of migraine. Hoofdpijn veroorzaakt door een overmatig gebruik van analgetica dient niet behandeld te worden door een toename van de dosering. In deze gevallen dient het gebruik van analgetica, in overleg met een arts, gestaakt te worden.


Risico's van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van Tramadol-remmers en sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze kalmerende geneesmiddelen worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er een beslissing wordt genomen om Tramadol Retard gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners op de hoogte te brengen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ademhalingsdepressie, of als gelijktijdig CZS-onderdrukkende geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.5), of als de aanbevolen dosering aanzienlijk wordt overschreden (zie rubriek 4.9), aangezien de mogelijkheid van ademhalingsdepressie niet kan worden uitgesloten bij deze patiënten situaties.

#### 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.

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 5 van 10

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>.

#### *Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen*

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

#### *Bijnierinsufficiëntie*

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

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 6 van 10

### *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 dosisesescalaties.

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.

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

### MAO-remmers

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

Levensbedreigende interacties die het centraal zenuwstelsel en de ademhalings- en cardiovasculaire functie beïnvloeden zijn voorgekomen bij patiënten die met MAO-remmers zijn behandeld 14 dagen voorafgaand aan het innemen van de opioïde pethidine. Het kan niet uitgesloten worden dat Tramadol HCl Aurobindo Retard dezelfde interacties veroorzaakt als MAO-remmers.

### Overige centraal werkende actieve ingrediënten

Bij het gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Aurobindo Retard en andere geneesmiddelen die ook een centraal depressieve werking hebben, met inbegrip van alcohol, dient rekening gehouden te worden met een versterking van de CZS-effecten (zie rubriek 4.8).

### Enzymremmer/inductor

De resultaten van farmacokinetisch onderzoek hebben tot dusver uitgewezen dat bij gelijktijdig of voorafgaand gebruik van cimetidine (enzymremmer) geen wisselwerkingen zijn te verwachten.

Het gelijktijdig of voorafgaand gebruik van carbamazepine (enzyminductor) kan het pijnstillende effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

### Gemengde opioïde agonisten/antagonisten


De combinatie van gemengde agonisten/antagonisten (b.v. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) en tramadol is niet aan te raden, omdat het analgetisch effect van een pure agonist in theorie wordt verminderd in deze omstandigheden.

### Middelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van insulten van serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva, anti-psychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen.

### Serotonerge geneesmiddelen

Tramadol kan convulsies induceren en de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> <b>RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 7 van 10

(SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere middelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

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

#### Coumarine derivaten

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

#### CYP3A4 Remmers

Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erythromycine, kunnen 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 onderzocht (zie rubriek 4.8).

#### Ondansetron

Het analgetisch effect van tramadol is gedeeltelijk indirect veroorzaakt door de remming van de heropname van norepinefrine en verhoging van de vrijgifte van serotonine (5-HT). In studies verhoogt de pre- of postoperatieve toepassing van de 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron tegen misselijkheid en braken, de behoefte aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)" en sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op diepe sedatie, ademdepressie, hypotensie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-depressivum. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**


#### Zwangerschap

Onderzoek bij dieren met tramadol hebben bij zeer hoge doseringen effecten aangetoond op de ontwikkeling van de organen, botvorming en mortaliteit van de neonat.

Teratogene effecten zijn niet geconstateerd. Tramadol passeert de placenta. Over langdurig gebruik van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens. Herhaalde toediening van tramadol tijdens zwangerschap kan leiden tot een verhoogde tramadoltolerantie in de foetus en dientengevolge ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene als een consequentie van gewenning.

Daarom dient Tramadol HCl Aurobindo Retard niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

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.

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met geregleerde afgifte</b> <b>RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 8 van 10

### 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

Postmarketing surveillance wijst niet op een 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 HCl Aurobindo Retard heeft een kleine tot middelmatige invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Het kan slaperigheid en wazig zicht veroorzaken. Dit geldt met name in combinatie met andere psychotroop werkende stoffen en alcohol. Ambulante patiënten dienen gewaarschuwd te worden om niet te rijden of machines te bedienen wanneer zij beïnvloed zijn.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid en duizeligheid, beide optredend bij meer dan 10% van de patiënten.

Gevonden bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende frequenties: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden beoordeeld met de beschikbare gegevens)

#### Immuunsysteemaandoeningen:

*Zelden:* allergische reacties (bijvoorbeeld kortademigheid, bronchospasme, piepende ademhaling, angioneurotische oedeem) en anafylaxie.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

*Niet bekend:* Hypoglykemie

#### Psychische stoornissen:

*Zelden:* hallucinaties, verwardheid, angst, slaapproblemen en nachtmerries.


Psychiatrische bijwerkingen kunnen wat betreft sterkte en soort van persoon tot persoon (al naar gelang persoonlijkheid en duur van de medicatie) variëren. Daaronder vallen stemmingsveranderingen (meestal vrolijke stemming, soms dysforie), veranderingen in de activiteit (meestal vermindering, soms stijging) en veranderingen van de cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. vermogen om beslissingen te nemen, waarnemingsstoornissen). Afhankelijkheid, misbruik en verslaving kunnen voorkomen.

#### Zenuwstelselaandoeningen:

*Zeer vaak:* duizeligheid

*Vaak:* hoofdpijn, slaperigheid



<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 9 van 10

*Zelden:* spraakstoornissen, veranderingen van eetlust, paraesthesia, tremor, respiratoire depressie, convulsies van epileptische aard, reflex-spiersamentrekkingen, abnormale coördinatie en syncope. Bij het aanmerkelijk overschrijden van de aanbevolen dosering en bij gelijktijdig gebruik van andere centraal remmende stoffen (zie rubriek 4.5), kan respiratoire depressie optreden.

Convulsies van epileptische aard traden voornamelijk op na toediening van een hoge dosis tramadol of het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulsten verlagen of zelf cerebrale convulsies veroorzaken ( zie rubriek 4.4 en 4.5).

*Niet bekend:* Serotoninesyndroom

#### Oogaandoeningen:

*Zelden:* wazig zien, mydriasis, miose.

#### Hart en bloedvataandoening:

*Soms:* gevolgen voor de bloedsomloop (palpatie, tachycardie, orthostatische hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze ongewenste bijwerkingen kunnen met name optreden bij intraveneus gebruik en bij patiënten die onder lichamelijke stress staan.

*Zelden:* bradycardie, toename van de bloeddruk

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

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

*Niet bekend:* Hik

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

*Zeer vaak:* misselijkheid

*Vaak:* braken, verstopping, droge mond

*Soms:* braakneiging, gastro-intestinale irritaties (bijv. druk op de maag, opgeblazen gevoel), diarree.

#### Lever- en galaandoeningen:

*Zeer zelden:* Na gebruik van tramadol is een toename van de leverenzymwaarden gemeld.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

*Vaak:* zweten

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

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

*Zelden:* motorische slapte

#### Nier- en urinewegaandoeningen:


*Zelden:* mictiestoornissen (moeilijkheden met uitplassen van urine en urine retentie)

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

*Vaak:* vermoeidheid

#### Fysieke afhankelijkheid

Afhankelijkheid, misbruik, verslaving en ontweningsverschijnselen kunnen voorkomen. Symptomen welke optreden bij ontwenning, hoofdzakelijk identiek aan de

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> <b>RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 10 van 10

ontwenningsverschijnselen met opiaten, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastrointestinale symptomen.

*Zeer zelden:* atypische ontwenningsverschijnselen zijn gemeld: paniek aanval, hevige angst, hallucinaties, parasthesia, tinnitus en andere ongebruikelijke symptomen van het centraal zenuwstelsel (d.w.z. verwarring, wanen, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

#### Drugverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol HCl Aurobindo 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

Bij een tramadol-vergiftiging doen zich in principe dezelfde symptomen voor als bij alle 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.

Het vrijhouden van de luchtwegen (aspiratie) en het in stand houden van de ademhaling en bloedsomloop al naar gelang de symptomen.

Het antidotum voor ademdepressie is naloxon.


Uit testen op dieren bleek naloxon echter niet te werken tegen convulsies.

In dat geval dient diazepam intraveneus te worden toegediend.

In geval van orale intoxicatie wordt gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of maagspoeling alleen aanbevolen binnen 2 uur na inname van tramadol. Gastro-intestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of formuleringen met verlengde afgifte.

Tramadol wordt door hemodialyse, hemofiltratie of hemoperfusie minimaal verwijderd uit het plasma.

Daarom is bij acute intoxicatie alleen hemodialyse of hemofiltratie geen juiste manier van detoxificatie. Toediening van een geschikt laxermiddel kan helpen om de uitscheiding van ongeabsorbeerde tramadol te versnellen, mits snel na de overdosis toegediend.

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 11 van 10

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen.

Farmaceutische groep: analgetica, overige opiaten, ATC code N 02 AX 02

#### Werkingsmechanisme

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum.

Het is een niet-selectieve, gedeeltelijke agonist  $\mu$ -,  $\delta$ - en  $\kappa$ -opiatreceptoren met een grotere affiniteit voor  $\mu$ -receptoren. Andere mechanismen die tot de analgetische werking ervan bijdragen, zijn het remmen van de neuronale heropname van noradrenaline en een versterken van het vrijmaken van serotonine.

#### Farmacodynamische effecten – Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tramadol heeft een antitussief effect.

In tegenstelling tot morfine heeft tramadol in een analgetische dosis over een groot bereik geen depressieve werking op de ademhaling. De effecten op het cardiovasculaire systeem lijken gering te zijn. De sterkte van tramadol is vastgesteld op 1/-10 tot 1/-6 van morfine.

#### Pediatrische patiënten

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2000 pediatrie patiënten, variërend in leeftijd van pasgeborene tot 17 jaar oud. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies omvatten pijn na chirurgie (met name abdominale), na chirurgische extracties, vanwege breuken, brandwonden en trauma en andere pijnlijke omstandigheden waarbij pijnstillers voor ten minste 7 dagen noodzakelijk zijn.

Bij enkelvoudige doses van maximaal 2 mg / kg of meervoudige doses tot 8 mg / kg per dag (met een maximum van 400 mg per dag) bleek de werkzaamheid van tramadol beter dan placebo en gelijkwaardig of hoger te zijn dan paracetamol, nalbufine, pethidine of een lage dosis morfine. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was gelijk bij volwassen en pediatrie patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Tramadol wordt bij oraal gebruik voor meer dan 90% geabsorbeerd.

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is ca. 70%, onafhankelijk van gelijktijdige voedselinname.

#### Absorptie>

#### <Distributie>


#### <Biotransformatie>

#### <Eliminatie>

#### <Lineariteit/non-lineariteit>

#### <Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)>

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

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> <b>RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 12 van 10

### Distributie

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

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

Tramadol passeert de bloed-hersen- en placentabarrière. 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).

### Biotransformatie

Tramadol wordt bij mensen voornamelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering, alsmede door de conjugatie van de O-desmethylproducten met glucuronzuur. Alleen O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Bij andere metabolieten bestaan er inter-individueel grote kwantitatieve verschillen. Tot op heden werden 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  $t_{1/2,\beta}$  (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 cytochrome p450 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 de 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 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.

### Lineariteit


Binnen het therapeutische bereik heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en herhaalde orale toediening aan proefpersonen van 1 jaar tot 16 jaar bleek algemeen vergelijkbaar te zijn met die bij

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 13 van 10

volwassenen bij het aanpassen van de dosis op het lichaamsgewicht, maar met een hogere tussenvariabiliteit in kinderen van 8 jaar en jonger.

Bij kinderen jonger dan 1 jaar, is de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar nog niet volledig gekarakteriseerd. Informatie van studies met inbegrip van deze leeftijdsgroep geeft aan dat de vorming van O-desmethyltramadol via CYP2D6 voortdurend toeneemt bij pasgeborenen, en er wordt verondersteld dat een volwassen niveau van CYP2D6 activiteit wordt bereikt bij ongeveer 1 jaar oud. Daarbij kan onvolwassen glucuronidatie systemen en onvolgroeide nierfunctie leiden tot een langzame eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol bij kinderen jonger dan 1 jaar oud.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij herhaaldelijke orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 tot 26 weken aan ratten en honden, alsmede gedurende 12 maanden aan honden, zijn op grond van haematologische, 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 verschijnselen op: rusteloosheid, salivatie, convulsie, verminderde gewichtstoename.

Ratten en honden verdroegen orale dosis van 20 mg/kg resp. 10 mg/kg lichaamsgewicht, honden bovendien 20 mg/kg lichaamsgewicht, rectaal toegediend.

Tramadol doseringen vanaf 50 mg/kg/dag veroorzaakten bij ratten intoxicatie van de moeder en leidden tot een stijgende sterfte onder de pas geboren ratten. Bij de jonge ratten traden ontwikkelingsstoornissen op in de vorm van stoornissen bij ossificatie en vertraagde opening van de vagina en ogen.

De vruchtbaarheid van de mannelijke ratten werd niet beïnvloed.

Het percentage drachtige vrouwtjes verminderde echter na hoge doseringen (vanaf 50 mg/kg/dag).

Bij konijnen traden vanaf 125 mg/kg toxische effecten op bij de moeder en skeletafwijkingen bij de jongen.

In enkele in-vitro testsystemen was sprake van mutagene effecten. Bij in-vivo onderzoeken waren er geen aanwijzingen voor een mutageen effect. Op grond van de tot op heden verworven kennis is het onduidelijk of tramadol geassocieerd kan worden als niet-mutagene stof.

Er is onderzoek verricht op ratten en muizen naar het oncogene potentieel van tramadolhydrochloride. Uit onderzoek op ratten bleek niet dat de stof de kans op tumoren vergroot. Uit het onderzoek op muizen werd een verhoogde kans op levercel-adenomen bij mannetjes (afhankelijk van de dosis, met een niet-significante geleidelijke stijging vanaf 15 mg/kg) en een toenemend aantal longtumoren bij vrouwtjes in alle dosisgroepen (significant, maar onafhankelijk van de dosis) geconstateerd.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS


### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat (E341)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

<b>Tramadol HCl Aurobindo Retard 100, 150, 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b> RVG 33553, RVG 33554, RVG 33555	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr.2408 Pag. 14 van 10

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

PP/PE tabletkoker: 6 maanden na opening.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de originele verpakking bewaren om te beschermen tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/doorzichtige PVC blisters in kartonnen doosjes in pakjes van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 en 500 tabletten.

AL/ondoorzichtige PVC kindveilige blisters in kartonnen doosjes in pakjes van 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 en 500 tabletten.

Polypropylenen tablettencontainer met Polyethylenen kindveilige dop met 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale eisen.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

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

Tramadol HCl Aurobindo Retard 100 mg is ingeschreven in het register onder RVG 33553

Tramadol HCl Aurobindo Retard 150 mg is ingeschreven in het register onder RVG 33554

Tramadol HCl Aurobindo Retard 200 mg is ingeschreven in het register onder RVG 33555

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2006

Datum van laatste hernieuwing: 27 oktober 2008

## 10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 24 september 2024.