

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol HCl Retard 100 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Tramadol HCl Retard 150 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

Tramadol HCl Retard 200 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tramadol HCl Retard 100 mg Teva bevat 100 mg tramadolhydrochloride per tablet met gereguleerde afgifte.

Tramadol HCl Retard 150 mg Teva bevat 150 mg tramadolhydrochloride per tablet met gereguleerde afgifte.

Tramadol HCl Retard 200 mg Teva bevat 200 mg tramadolhydrochloride per tablet met gereguleerde afgifte.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Tramadol HCl Retard 100 mg Teva: de tabletten zijn rond, tweezijdig bol en nagenoeg wit.

Tramadol HCl Retard 150 mg Teva: de tabletten zijn capsulevormig en nagenoeg wit.

Tramadol HCl Retard 200 mg Teva: de tabletten zijn capsulevormig en nagenoeg wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pijn, van matige tot ernstige aard.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt.

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

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

De gebruikelijke begindosering bedraagt 1 tablet Tramadol HCl Retard 100 mg Teva, tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds.

Bij onvoldoende pijnstilling kan de dosis worden verhoogd tot:

Tramadol HCl Retard 150 mg Teva: 1 tablet, tweemaal daags of

Tramadol HCl Retard 200 mg Teva: 1 tablet, tweemaal daags.

Kinderen

Tramadol HCl Retard Teva is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Geriatrische patiënten

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.

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 gebruik

Tramadol HCl Retard Teva dient in zijn geheel, zonder te breken of kauwen, onafhankelijk van de maaltijden met voldoende vloeistof te worden ingenomen.

In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen.

Een dagdosis van 400 mg werkzame stof dient niet te worden overschreden, behalve in speciale klinische omstandigheden.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol HCl Retard Teva 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 ontwenningssverschijnselen 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).

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor tramadol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Acute alcohol-, slaapmiddel-, analgetica-, opioïden- of psychofarmacavergiftiging.
- Patiënten die MAO-remmers krijgen toegediend, of deze de afgelopen 14 dagen hebben gebruikt.
- Patiënten met een ongecontroleerde epilepsie.
- Behandeling van opioïde ontweningsverschijnselen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tramadol HCl Retard Teva 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 intracraniale druk.

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige respiratoire depressie, indien gelijktijdig middelen worden gebruikt die een remmende werking hebben op het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.5), of wanneer de aanbevolen dosering aanzienlijk wordt overschreden (zie rubriek 4.9). In deze situaties kan een vermindering van de longfunctie niet worden uitgesloten.

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 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie'). Patiënten met 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 Retard Teva, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (*opioid use disorder* - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Tramadol HCl Retard Teva kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Tramadol HCl Retard Teva 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 Retard Teva 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 substitutie in opioïd-afhankelijkheid. Hoewel tramadol een opioïd-agonist is, kan het de ontwenningverschijnselen van morfine niet onderdrukken.

Serotoninesyndroom

Serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, werd gemeld bij patiënten die tramadol alleen of in combinatie met andere serotonerge middelen toegediend kregen (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisescalaties.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

CYP2D6-metabolisme

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

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

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.

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Retard met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden.

Vanwege deze risico's dient het voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten Tramadol HCl Retard gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden 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

Opioiden 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine heropname remmers (SNRIs), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine, kan serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Retard Teva en andere geneesmiddelen met centraal-depressieve werking, waaronder alcohol, kan de effecten op het centrale zenuwstelsel versterken.

Het gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl Retard Teva 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 wisselwerkingen zijn te verwachten. Het gelijktijdig of voorafgaand gebruik van carbamazepine (enzyminductor) kan het pijnstillende effect verminderen en de werkingsduur verkorten.

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.

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer gelijktijdige toediening van tramadol en coumarine derivaten (b.v. warfarine) plaatsvindt, aangezien er meldingen zijn van een toegenomen INR en

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

ecchymoses bij sommige patiënten.

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).

In een beperkt aantal studies was te zien dat pre- of post-operatieve toediening van de anti-emetisch 5-HT₃ antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol verhoogde in patiënten met post-operatieve pijn.

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden met geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

In dierstudies zijn geen effecten van tramadol op de vruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3) Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de mens.

Zwangerschap

Over gebruik van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Tramadol passeert de placenta. Bij gebruik tijdens/vlak voor de bevalling kan een verandering in de ademhalingsfrequentie optreden bij de pasgeborene. Tijdens dierproeven werden alleen embryotoxische effecten waargenomen bij maternaal toxische doseringen (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Tramadol HCl retard Teva tijdens de zwangerschap wordt afgeraden, tenzij het strikt noodzakelijk is.

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.

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

Tramadol HCl retard Teva 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

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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

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

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van Tramadol HCl Retard Teva.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties (bijv. dyspnoe, bronchospasme, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemie.

Psychische stoornissen¹

Zelden: hallucinaties, verwardheid, slaapstoornissen, angst en nachtmerries.

Afhankelijkheid kan optreden².

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid.

Vaak: hoofdpijn, slaperigheid.

Zelden: veranderingen van eetlust, paresthesie, tremor, respiratoire depressie³, convulsies van epileptische aard⁴, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.

Niet bekend: spraakstoornissen, serotoninesyndroom.

Oogaandoeningen

Zelden: wazig zien.

Niet bekend: mydriasis.

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Hartaandoeningen

Soms: palpitatie⁵, tachycardie⁵.

Zelden: bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: orthostatische hypotensie⁵, cardiovasculaire collaps⁵.

Zelden: hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspnoe.

Niet bekend: verslechtering van astma⁶, hik.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: braken, verstopping, droge mond.

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

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: toename leverenzymwaarden.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: zweten.

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

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zelden: motorische slapte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: mictiestoornissen (moeite met uitplassen van urine en urineretentie).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid.

Zelden: symptomen welke optreden bij ontwenning, identiek aan de ontwenningverschijnselen bij opiaten, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Zeer zelden: symptomen welke optreden bij beëindiging van tramadolgebruik: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van Tramadol HCl Retard Teva kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ Psychische 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 kan optreden.

² Afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen

Zelden: symptomen welke optreden bij ontwenning, identiek aan de ontwenningsverschijnselen bij opiaten, kunnen zijn: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Zeer zelden: symptomen welke optreden bij beëindiging van tramadolgebruik: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie en paranoia).

³ 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.

⁴ Convulsies van epileptische aard traden voornamelijk op na toediening van een hoge dosis tramadol of na het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor insulten verlagen of zelfs convulsies van epileptische aard induceren (bijv. antidepressiva of antipsychotica) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

⁵ Ongewenste bijwerkingen die een gevolg hebben voor de bloedsomloop (palpatie, tachycardie, orthostatische hypotensie, cardiovasculaire collaps) kunnen met name optreden bij intraveneus gebruik en bij patiënten die onder lichamelijke stress staan.

⁶ Verslechtering van astma is gemeld, al is geen causaal verband vastgesteld.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij overdosering met tramadol kunnen depressie van het centrale zenuwstelsel met bewustzijnsdaling tot coma, ademhalingsdepressie of een onregelmatig ademhalingspatroon optreden.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld. Verder komen voor: miosis, brady- of tachycardie, hyper- of hypotensie tot shock, hypothermie en effecten op het maagdarmkanaal zoals misselijkheid, braken en obstipatie. Ook kunnen duizeligheid, verwardheid, agitatie en apathie tot lethargie ontstaan. Convulsies ontwikkelen zich vooral bij kinderen. Longoedeem kan voorkomen.

Behandeling

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Na ingestie kan men overwegen te laten braken bij een ernstige intoxicatie. De toediening van geactiveerde kool kan worden overwogen, hierbij moet men letten op de aanwezigheid van darmperistaltiek. Maagspoelen kan zinvol zijn, indien snel (binnen 1 uur) na overdosering.

Darmlavage kan worden toegepast bij retard- en slow release preparaten.

Tramadol wordt met hemodialyse of hemofiltratie slechts in geringe mate uit het lichaam verwijderd, derhalve is het uitvoeren van hemodialyse niet zinvol.

De effecten van tramadol op de opioïdreceptoren kunnen worden tegengegaan door het toedienen van naloxon. De behandeling van het serotonine syndroom bestaat in eerste instantie uit ondersteunende therapie, waaronder zonodig externe koeling bij hyperthermie, sedatie met benzodiazepinen voor de behandeling van neuromusculaire stoornissen en agitatie, en intubatie.

Verder symptomatisch behandelen van met name ademhalingsdepressie, hypotensie, hypothermie, convulsies en longoedeem.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, ATC code: N 02 AX 02.

Tramadol is een centraal werkend opioïd analgeticum. Het is een niet-selectieve, volledige agonist μ -, δ - en κ -opiaatreceptoren met een grotere affiniteit voor μ -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.

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. Bovendien wordt de gastro-intestinale motiliteit niet beïnvloed. De effecten op het cardiovasculaire systeem lijken gering te zijn. De sterkte van tramadol is vastgesteld op 1/10 tot 1/6 van morfine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tramadol HCl Retard Teva wordt bij oraal gebruik voor meer dan 90% geabsorbeerd. De gemiddelde absolute bio-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 is na oraal gebruik maximaal 30%.

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

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

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placenta. 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).

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 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 isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6, die betrokken zijn bij biotransformatie van tramadol, kan de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet beïnvloeden.

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 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.

Binnen het therapeutische bereik heeft tramadol een lineair farmacokinetisch profiel.

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies ten aanzien van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel is geen bijzonder nadelig effect voor de mens gebleken.

Studies in ratten en konijnen lieten geen teratogeen effect zien. Embryotoxiciteit is echter wel aangetoond in de vorm van vertraagde ossificatie. Vruchtbaarheid, mate van reproductie en

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 14 mei 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

ontwikkeling van het nageslacht waren onveranderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat (E341), hydroxypropylcellulose (E463), colloïdaal siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat (E572).

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

PVC/Al blisters.
PP potten met PE dop.

Tramadol HCl Retard Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 30 tabletten, in potten à 100, 500 of 1000 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

**TRAMADOL HCl RETARD 100 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 150 MG TEVA
TRAMADOL HCl RETARD 200 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 14 mei 2024

Bladzijde : 14

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 33751, tabletten met gereguleerde afgifte 100 mg
RVG 33752, tabletten met gereguleerde afgifte 150 mg
RVG 33753, tabletten met gereguleerde afgifte 200 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2006
Datum van laatste verlenging: 17 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 28 mei 2024

0524.10v.LD