

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol/Paracetamol EG 37,5 mg/325 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 37,5 mg tramadolhydrochloride en 325 mg paracetamol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,34 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lichtgele, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tablet

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Tramadol/paracetamol is aangewezen voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige pijn.

Het gebruik van tramadol/paracetamol moet beperkt worden tot patiënten bij wie de matige tot ernstige pijn verondersteld wordt een combinatie van tramadol en paracetamol te vereisen (zie ook rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het gebruik van tramadol/paracetamol moet beperkt worden tot patiënten met matige tot ernstige pijn waarvan verondersteld wordt dat de behandeling de combinatie van tramadol en paracetamol vereist.

De dosis moet worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt. Over het algemeen dient de laagst werkzame dosis voor het analgetische effect te worden geselecteerd. De totale dosis van 8 tabletten (equivalent aan 300 mg tramadol hydrochloride en 2600 mg paracetamol) per dag mag niet overschreden worden.

Het interval tussen twee innamen mag niet minder dan 6 uur bedragen.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Het wordt aanbevolen de behandeling te starten met een dosis van twee tabletten tramadol/paracetamol. Bijkomende dosissen kunnen, zo nodig, worden ingenomen maar het totale aantal tabletten per dag mag niet meer dan 8 bedragen (equivalent van 300 mg tramadol en 2600 mg paracetamol). Het interval tussen twee innamen mag niet minder dan 6 uur bedragen.

Tramadol/paracetamol mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt nodig (zie rubriek 4.4). Als herhaaldelijk gebruik of een langdurige behandeling met tramadol/paracetamol vereist is als gevolg van de aard en de ernst van de ziekte, dan moet regelmatig zorgvuldig worden nagegaan (zo mogelijk door de behandeling te onderbreken) of een verdere behandeling noodzakelijk is.

#### *Pediatrische patiënten*

Men beschikt over onvoldoende gegevens over de doeltreffendheid en het veilig gebruik van tramadol/paracetamol bij kinderen jonger dan 12 jaar. De behandeling wordt daarom niet aanbevolen bij deze populatie.

#### *Ouderen*

Bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Bij bejaarde patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie langer duren. Daarom dient het doseringsinterval zo nodig verlengd te worden naargelang de behoeften van de patiënt.

#### *Nierinsufficiëntie/dialysee*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten dient een verlenging van de doseringsintervallen zorgvuldig te worden overwogen naargelang de behoeften van de patiënt.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol verlengd. Bij deze patiënten dient een verlenging van de doseringsintervallen voorzichtig te worden overwogen afhankelijk van de noden van de patiënt (zie rubriek 4.4). Omwille van de aanwezigheid van paracetamol, mag Tramadol/Paracetamol EG niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel met een voldoende hoeveelheid vloeistof ingeslikt worden. Zij mogen niet worden gebroken of gekauwd.

#### Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol/Paracetamol EG wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met inbegrip van de duur van de behandeling en de behandeldoelen, en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te beoordelen, stopzetting te overwegen en indien nodig de dosering aan te passen. 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 pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen

- Tramadol/Paracetamol mag niet worden toegediend aan patiënten die monoamine oxidase inhibitoren innemen of binnen de 2 weken na stopzetten van deze behandeling (zie rubriek 4.5)
- Ernstige leverstoornissen
- Epilepsie die niet onder controle wordt gehouden door een behandeling (zie rubriek 4.4)

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### *Waarschuwingen:*

- Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder mag de maximale dosis van 8 filmomhulde tabletten Tramadol/Paracetamol EG per dag niet overschreden worden. Teneinde onopzettelijke overdosering te voorkomen, moet aan patiënten worden aangeraden de aanbevolen dosis niet te overschrijden en geen andere paracetamol- (ook deze die vrij van voorschrift zijn) of tramadolhydrochloride bevattende geneesmiddelen gelijktijdig in te nemen zonder het advies van een arts in te winnen.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) is tramadol/paracetamol niet aanbevolen.
- Bij patiënten met ernstige leverstoornissen mag tramadol/paracetamol niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3). De risico's van paracetamol-overdosering zijn groter bij patiënten met een niet-cirrotische alcoholische leveraandoening. In gevallen van matige leverinsufficiëntie moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig in overweging genomen worden.
- Bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie is het gebruik van tramadol/paracetamol niet aanbevolen.
- Tramadol is niet geschikt als substituuat voor opioïdeafhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïdeagonist is, kan tramadol de dervingsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met tramadol die gevoelig zijn voor aanvallen en/of die geneesmiddelen nemen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen, in het bijzonder selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraal werkende analgetica of lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die met behandeling onder controle zijn of patiënten die gemakkelijk aanvallen krijgen mogen enkel met tramadol/paracetamol worden behandeld als dat absoluut noodzakelijk is. Er werden convulsies gemeld bij patiënten die behandeld werden met tramadol in de aanbevolen doses. Dit risico kan verhoogd zijn wanneer de doses tramadol de aanbevolen bovenste dosislimiet overschrijden (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdige gebruik van opioïdeagonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) is niet aanbevolen (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.

##### 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.

##### CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van bijwerkingen van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en

zeer zelden fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

<b>Populatie</b>	<b>Prevalentiepercentage</b>
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.

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

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Tramadol/Paracetamol EG kunnen tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (opioïd use disorder, OUD) ontstaan. Herhaaldelijk gebruik van Tramadol/Paracetamol EG kan leiden tot OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontstaan van OUD vergroten. Misbruik of opzettelijk misbruik van Tramadol/Paracetamol EG kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontstaan van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (bij de ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholgebruikstoornissen), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Tramadol/Paracetamol EG wordt gestart en tijdens de behandeling moeten de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts indien deze tekenen zich voordoen.

Patiënten zullen moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroege verzoeken om een herhaalrecept). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepines). Voor 5 patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

#### *Voorzorgen bij gebruik*

Risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van Tramadol/Paracetamol en sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's

dient het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt Tramadol/Paracetamol gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (zie rubriek 4.5).

Gewenning en fysische en/of psychologische afhankelijkheid kan zich ontwikkelen, zelfs bij therapeutische doseringen. De klinische noodzaak voor analgetische behandeling moet regelmatig herzien worden (zie 4.2). Bij opioïd-afhankelijke patiënten met een verleden van geneesmiddelenmisbruik of afhankelijkheid, mag de behandeling slechts voor een korte periode en onder medisch toezicht. Tramadol/Paracetamol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een craniaal trauma, bij patiënten met een aanleg voor convulsieve aandoeningen, galwegaandoeningen, in een toestand van shock, in een toestand van gewijzigd bewustzijn om ongekende redenen, met problemen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, of met een verhoogde intracraniale druk.

Bij sommige patiënten kan paracetamol bij overdosering leiden tot hepatische toxiciteit.

Symptomen van onthoudingsverschijnselen, vergelijkbaar met de onthoudingsverschijnselen bij opiaten, kunnen voorkomen zelfs bij therapeutische doseringen en voor korte termijn behandeling (zie rubriek 4.8). Onthoudingsverschijnselen kunnen vermeden worden door het langzaam afbouwen op het moment van stopzetting, zeker na lange behandelingsperioden. Zelden werden gevallen van afhankelijkheid en misbruik gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

In één studie bleek het gebruik van tramadol gedurende algemene anesthesie met enfluraan en stikstofoxide intraoperatieve herinneringen te bevorderen. Tot verdere informatie beschikbaar is, moet het gebruik van tramadol gedurende lichte anesthesie vermeden worden.

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis of bij patiënten met ondervoeding of andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) die gedurende langere tijd met paracetamol werden behandeld in therapeutische dosering of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Indien HAGMA als gevolg van pyroglutamine acidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

#### 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.

#### Tramadol/Paracetamol EG bevat natrium

Dit middel bevat 0,34 mg natrium (minder dan 1 mmol natrium (23 mg)) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

##### Concomitant gebruik is gecontra-indiceerd met:

- Niet-selectieve MAO-remmers

Risico op een serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, beven, verwarde toestand en zelfs coma.

- Selectieve MAO-A-remmers

Op basis van extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers.

Risico op een serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, beven, verwarde toestand en zelfs coma.

- Selectieve MAO-B-remmers

Symptomen van centrale excitatie vergelijkbaar met een serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, beven, verwarde toestand en zelfs coma.

In geval van een recente behandeling met MAO-remmers moet een tijdsverloop van 2 weken in acht worden genomen alvorens de behandeling met tramadol te beginnen.

##### Concomitant gebruik wordt niet aanbevolen met:

- Alcohol

Alcohol verhoogt het sedatieve effect van opioïdeanalgetica.

De invloed op de waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk maken. Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en van geneesmiddelen die alcohol bevatten.

- Carbamazepine en andere enzyminductoren

Risico op verminderde werkzaamheid en kortere werkingsduur door gedaalde tramadol-plasmaconcentraties.

- Opioïdeagonisten-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine)

Verminderd analgetisch effect door competitieve blokkering van de receptoren met het risico op het optreden van dervingsverschijnselen.

##### Concomitant gebruik waarmee rekening moet worden gehouden:

- Tramadol kan convulsies veroorzaken en het potentieel verhogen voor selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrine heropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en geneesmiddelen die de drempel voor aanvallen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) om convulsies te veroorzaken.
- Concomitant therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kan serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Andere opioïdederivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen). Verhoogd gevaar voor ademhalingsdepressie die fataal kan zijn in gevallen van overdosering.

- Andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïdederivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen), andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen, thalidomide en baclofen.  
Deze geneesmiddelen kunnen een verhoogde depressie van het centraal zenuwstelsel veroorzaken. De invloed op de waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk maken.
- Sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen (bv. barbituraten):  
Het gelijktijdig gebruik van deze middelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering van paracetamol/tramadol en de duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).
- Het gelijktijdige gebruik van Tramadol/paracetamol EG met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- Indien medisch aangewezen, moet periodiek de protrombinetijd worden gecontroleerd als paracetamol/tramadol en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend omwille van meldingen van een verhoogde INR.
- In een beperkt aantal studies verhoogde het pre- en postoperatieve gebruik van de anti-emetische 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron de tramadolbehoefte bij patiënten met postoperatieve pijn.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

##### Zwangerschap

Aangezien Tramadol/Paracetamol EG een vaste combinatie is van werkzame bestanddelen waaronder tramadol, mag het product niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Gegevens in verband met paracetamol:

Een groot aantal gegevens over zwangere vrouwen duidt noch op misvormende, noch op foetale/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neuro-ontwikkeling bij kinderen die in utero aan paracetamol blootgesteld werden, tonen geen overtuigende resultaten. Indien klinisch noodzakelijk kan paracetamol gebruikt worden tijdens de zwangerschap maar dient het dan gebruikt te worden aan de laagst effectieve dosis gedurende de kortst mogelijke periode en aan de laagst mogelijke frequentie.

Gegevens in verband met tramadol:

Tramadol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de veiligheid van tramadol bij zwangere vrouwen te verzekeren. Tramadol toegediend vóór of tijdens de bevalling heeft geen invloed op de contractiliteit van de uterus. Bij neonati kan het veranderingen in de ademhalingsfrequentie veroorzaken die echter meestal niet klinisch relevant zijn. Langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan na de geboorte leiden tot dervingsverschijnselen bij de pasgeborene, als gevolg van gewenning.

##### Borstvoeding

Aangezien Tramadol/Paracetamol EG een vaste combinatie is van actieve bestanddelen waaronder tramadol, mag het geneesmiddel niet ingenomen worden tijdens de borstvoeding.

Gegevens in verband met paracetamol:

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk maar niet in klinisch significante hoeveelheden. Op basis van beschikbare publicaties is borstvoeding niet gecontra-indiceerd bij vrouwen die geneesmiddelen gebruiken die enkel paracetamol bevatten.

Gegevens in verband met tramadol:

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

Uit de postmarketingbewaking blijkt dat tramadol geen invloed heeft op de vruchtbaarheid. Uit experimenteel onderzoek bij dieren werd geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid aangetoond. Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar de vruchtbaarheid met de combinatie van tramadol en paracetamol.

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

Tramadol kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken, die versterkt kan worden door alcohol of andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken. Indien dit het geval is, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest frequent gemelde bijwerkingen met de combinatie paracetamol/tramadolhydrochloride die bij meer dan 10% van de patiënten in de klinische studies werden waargenomen, waren nausea, duizeligheid en slaperigheid.

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)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Hart- en bloedvataandoeningen:

Soms: hartkloppingen, tachycardie, aritmie.

#### Oogaandoeningen:

-Zelden: wazig zicht, miosis, mydriasis

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: braken, constipatie, droge mond, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, flatulentie  
Soms: dysfagie, melaena

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: rillingen, thoracale pijn

Onderzoeken

Soms: stijging van de transaminasen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid, slaperigheid.

Vaak: hoofdpijn, beven.

Soms: onvrijwillige spiercontracties, paresthesie, geheugenverlies

Zelden: ataxie, convulsies, syncope, spraakaandoeningen.

Psychische stoornissen:

Vaak: verwarde toestand, stemmingswisselingen, angst, zenuwachtigheid, euforische stemming, slaapstoornissen

Soms: depressie, hallucinaties, nachtmerries

Zelden: delirium, geneesmiddelenafhankelijkheid

Postmarketing surveillance:

Zeer zelden: misbruik

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: albuminurie, mictiestoornissen (dysurie en urineretentie).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: dyspnoe

Niet bekend: hik

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: hyperhidrose, pruritus.

Soms: huidreacties (bv. huiduitslag, urticaria).

Bloedvataandoeningen:

Soms: hypertensie, warmteopwellingen

Hoewel niet waargenomen in klinische studies, kan het optreden van de volgende bijwerkingen waarvan bekend is dat zij in verband staan met de toediening van tramadol of paracetamol, niet worden uitgesloten:

Tramadol

- Orthostatische hypotensie, bradycardie, collaps (tramadol).
- Post-marketinggegevens van tramadol hebben zeldzame veranderingen van het warfarine-effect aan het licht gebracht, waaronder stijging van de protrombinetijd.
- Zeldzame gevallen: allergische reacties met respiratoire symptomen (bijv. dyspneu, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.
- Zeldzame gevallen: veranderingen in de eetlust, motorische zwakte en respiratoire depressie.
- Na toediening van tramadol kunnen psychische bijwerkingen optreden die individueel kunnen variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van de persoonlijkheid en duur van de medicatie). Deze kunnen

omvatten: stemmingswisselingen (gewoonlijk opgetogenheid, occasioneel dysforie geassocieerd met rusteloosheid), veranderingen in de activiteit (gewoonlijk een vermindering, occasioneel een toename) en veranderingen in het cognitieve en sensorische vermogen (bijv. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen).

- Verslechtering van astma werd gerapporteerd, hoewel een causaal verband met het geneesmiddel niet kon worden vastgesteld.
- Symptomen van geneesmiddelen ontwenningssyndroom, gelijkaardig aan deze die optreden tijdens de opioïdenderving, kunnen voorkomen als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale verschijnselen. Andere symptomen die zeer zelden werden waargenomen bij abrupt stoppen van tramadolhydrochloride zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesiën, tinnitus en ongewone CNS-symptomen.
- Niet bekend: Serotoninesyndroom

#### Paracetamol

- Bijwerkingen van paracetamol zijn zeldzaam maar overgevoeligheid, waaronder huiduitslag kan optreden. Gevallen van bloeddyscrasie werden gemeld waaronder trombocytopenie en agranulocytose, die echter niet noodzakelijkerwijs in causaal verband werden gebracht met paracetamol.
- Verschillende meldingen suggereerden dat paracetamol hypoprotrombinemie kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend met warfarineachtige stoffen. In andere studies veranderde de protrombinetijd niet.
- In zeer zeldzame gevallen werden er ernstige huidreacties gerapporteerd.
- Metabolisme- en voedingsstoornissen: metabole acidose met verhoogde anion gap (frequentie niet bekend)

#### Geneesmiddelfafhankelijkheid

Herhaaldelijk gebruik van Tramadol/paracetamol EG kan leiden tot afhankelijkheid van het geneesmiddel, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op geneesmiddelfafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de opioïdenbehandeling van de patiënt (zie rubriek 4.4).

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Metabole acidose met verhoogde anion gap*

Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten.

#### 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Overdosering**

Tramadol/Paracetamol EG is een vaste combinatie van werkzame bestanddelen. In geval van overdosering kan de symptomatologie de verschijnselen en symptomen van toxiciteit van tramadol, van paracetamol of van deze beide actieve bestanddelen omvatten.

#### Symptomen van overdosering met tramadol:

In principe zijn de symptomen die men kan verwachten bij intoxicatie met tramadol gelijkaardig aan deze van andere centraal werkende analgetica (opioïden). Deze omvatten voornamelijk miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en respiratoire depressie die tot ademhalingsstilstand kan leiden.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

#### Symptomen van overdosering met paracetamol:

Een overdosering is bijzonder ernstig bij jonge kinderen. Symptomen van paracetamoloverdosering in de eerste 24 uren zijn bleekheid, misselijkheid, braken, anorexie en abdominale pijn. Leverbeschadiging kan 12 tot 48 uur na inname duidelijk worden. Abnormaliteiten in het glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen optreden. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen evolueren tot encefalopatie, coma en dood. Acut nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich ontwikkelen, zelfs in de afwezigheid van ernstige leverbeschadiging. Hartaritmieën en pancreatitis werden ook gemeld.

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen die 7,5 - 10 g paracetamol of meer hebben ingenomen. Men gaat ervan uit dat excessieve hoeveelheden van een toxische metaboliet (gewoonlijk afdoende gedetoxificeerd door glutathion wanneer normale doses paracetamol worden ingenomen), irreversibel aan het leverweefsel worden gebonden.

#### Urgentiebehandeling:

- Onmiddellijk overbrengen naar een gespecialiseerde eenheid.
- Ademhaling en circulatie ondersteunen.
- Voorafgaand aan de behandeling moet zo snel mogelijk na de overdosering een bloedstaal worden afgenomen om de plasmaconcentratie van paracetamol en tramadol te bepalen en de leverfuncties te testen.
- Voer leverfunctietests uit zo snel mogelijk na de overdosering en herhaal deze om de 24 uur. Een toename van de leverenzymen (ASAT, ALAT) wordt doorgaans waargenomen, die zich gewoonlijk normaliseert na 1 of 2 weken.
- De maag ledigen door braken uit te lokken door stimulatie (als de patiënt bij bewustzijn is) of door maagspoeling.
- Ondersteunende maatregelen zoals het vrijhouden van de luchtwegen en het onderhouden van de cardiovasculaire functie moeten worden ingesteld; naloxon moet gebruikt worden om de respiratoire depressie te doen keren; stuipen dienen onder controle te worden gebracht met diazepam.
- Tramadol wordt door hemodialyse of hemofiltratie slechts minimaal uit het serum geëlimineerd. Daarom wordt de behandeling van acute intoxicatie met tramadol/paracetamol via hemodialyse of hemofiltratie niet aanbevolen als detoxificatie.

Onmiddellijke behandeling is essentieel in geval van een paracetamoloverdosering. Ondanks de afwezigheid van significante vroege symptomen, moeten patiënten dringend doorgestuurd worden naar een ziekenhuis voor onmiddellijke medische zorg en iedere volwassene of adolescent die ongeveer 7,5 g of meer paracetamol heeft ingenomen in de 4 voorafgaande uren of ieder kind dat meer dan 150 mg/kg paracetamol heeft ingenomen in de 4 voorafgaande uren, dient een maagspoeling te ondergaan. De paracetamolconcentraties in het bloed moeten 4 uur na de overdosering gemeten worden teneinde het risico voor het ontwikkelen van leverbeschadiging te kunnen beoordelen (via het paracetamol overdoseringsnomogram). Orale toediening van methionine of intraveneuze toediening van N-

acetylcysteïne (NAC), die een gunstig effect kan hebben tot ten minste 48 uren na de overdosering, kan vereist zijn. De toediening van intraveneus NAC geeft een beter resultaat wanneer dit binnen 8 uur na inname van de overdosis wordt gestart. Desondanks moet NAC nog steeds worden toegediend als er sedert de overdosering meer dan 8 uren verlopen zijn, en worden voortgezet voor een volledig verloop van de therapie. NAC-behandeling moet onmiddellijk worden opgestart wanneer een massieve overdosis wordt vermoed. Algemene ondersteunende maatregelen moeten ter beschikking zijn.

Ongeacht de gemelde ingenomen hoeveelheid paracetamol, moet het antidotum van paracetamol, NAC, zo snel mogelijk oraal of intraveneus, indien mogelijk, binnen 8 uur na overdosering toegediend worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden in combinatie met niet-opioïde analgetica, ATC-code: N02AJ13

#### **Analgetica**

Tramadol is een opioïdanalgeticum dat op het centraal zenuwstelsel werkt. Tramadol is een zuivere niet-selectieve agonist van de  $\mu$ -,  $\delta$ - en  $\kappa$ -opioïdereceptoren met een hogere affiniteit voor de  $\mu$ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot zijn analgetisch effect, zijn inhibitie van de neuronale heropname van noradrenaline en bevordering van serotoninevrijzetting. Tramadol heeft een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine veroorzaakt een brede range van analgetische doses tramadol geen ademhalingsonderdrukking. Ook de gastro-intestinale motiliteit wordt niet gewijzigd. De cardiovasculaire effecten zijn doorgaans gering. De potentie van tramadol wordt op één tiende tot één zesde van die van morfine geraamd.

Het precieze werkingsmechanisme van de analgetische eigenschappen van paracetamol is niet bekend en zou kunnen berusten op centrale en perifere effecten.

Tramadol/paracetamol is gepositioneerd als een stap II analgeticum door de WHO pijnladder en moet als zodanig worden gebruikt door de arts.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Tramadol wordt toegediend in racemische vorm en de [-] en de [+] vormen van tramadol en zijn metaboliet M1 worden in het bloed waargenomen. Hoewel tramadol na toediening snel geabsorbeerd wordt, verloopt de absorptie langzamer (met een langere halveringstijd) dan die van paracetamol.

Na één enkele orale toediening van een tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) filmomhulde tablet worden piekplasmaconcentraties van 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] en 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol) bereikt na 1,8 uur [(+)-tramadol/(-)-tramadol] en 0,9 uur (paracetamol) respectievelijk. De gemiddelde eliminatiehalveringstijden  $t_{1/2}$  zijn 5,1/4,7 uur [(+)-tramadol/(-)-tramadol] en 2,5 uur (paracetamol).

Tijdens farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers na één enkele en herhaalde orale toediening van tramadol/paracetamol, werd geen klinisch significante verandering in de kinetische parameters van elk actief bestanddeel waargenomen in vergelijking met de parameters van de actieve bestanddelen wanneer ze alleen gebruikt worden.

#### **Absorptie**

Racemisch tramadol wordt snel en vrijwel geheel geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van één enkele dosis van 100 mg is ongeveer 75%. Na herhaalde toediening is de biologische beschikbaarheid groter en bereikt ongeveer 90%.

Na orale toediening van tramadol/paracetamol gebeurt de absorptie van paracetamol snel en vrijwel volledig en vindt hoofdzakelijk plaats in de dunne darm. Piekplasmaconcentraties van paracetamol worden na één uur bereikt en worden niet gewijzigd door een gelijktijdige toediening van tramadol.

De orale toediening van tramadol/paracetamol met voedsel heeft geen significant effect op de piekplasmaconcentraties of de absorptiegraad van zowel paracetamol als tramadol, bijgevolg mag tramadol/paracetamol onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

#### Distributie

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit ( $V_d, \beta = 203 \pm 40$  l). Het heeft een plasma-eiwitbinding van ongeveer 20%.

Paracetamol blijkt breed verdeeld te worden over de meeste lichaamsweefsels behalve het vetweefsel. Zijn schijnbaar distributievolume is ongeveer 0,9 l/kg. Een kleine hoeveelheid (~20%) paracetamol is gebonden aan de plasma-eiwitten.

#### Biotransformatie

Na orale toediening wordt tramadol uitgebreid gemetaboliseerd. Ongeveer 30% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden onder onveranderde vorm terwijl 60% van de dosis als metabolieten wordt uitgescheiden.

Tramadol wordt gemetaboliseerd door O-demethylering (gekatalyseerd door het enzym CYP2D6) tot de metaboliet M1, en door N-demethylering (gekatalyseerd door het enzym CYP3A) tot metaboliet M2. M1 wordt verder gemetaboliseerd door N-demethylering en door conjugatie met glucuronzuur. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van M1 is 7 uur. De metaboliet M1 heeft analgetische eigenschappen en is potenter dan het oorspronkelijke product. De plasmaconcentraties van M1 zijn enkele malen lager dan die van tramadol en de bijdrage aan het klinische effect wijzigt waarschijnlijk niet bij multiële dosering.

De remming van één of beide soorten iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6 die een rol spelen bij de biotransformatie van tramadol kan van invloed zijn op de plasmaconcentratie van tramadol of de actieve metaboliet ervan.

Paracetamol wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke hepatische wegen: glucuronidatie en sulfoconjugatie. Deze laatste weg kan bij doses boven de therapeutische dosis snel verzadigd raken. Een kleine fractie (< 4%) wordt door het cytochroom P450 gemetaboliseerd tot een actief intermediair product (het N-acetyl benzoquinonimine) dat onder normale gebruiksomstandigheden snel geïnactiveerd wordt door gereduceerd glutathion en dat na binding met cysteïne en mercapturinezuur in de urine uitgescheiden wordt. Bij massieve overdosering is de hoeveelheid van dit metaboliet evenwel toegenomen.

#### Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk door de nieren geëlimineerd. De halveringstijd van paracetamol bedraagt bij volwassenen ongeveer 2 tot 3 uur. Hij is korter bij kinderen en lichtjes langer bij pasgeborenen en patiënten met cirrose. Paracetamol wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door de dosisafhankelijke vorming van glucuron- en sulfoconjugaatderivaten. Minder dan 9% paracetamol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij nierinsufficiëntie is de halveringstijd van beide bestanddelen verlengd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er werden geen preklinische studies uitgevoerd met de vaste combinatie (tramadol en paracetamol) met het doel carcinogene en mutagene effecten, alsmede de effecten op de vruchtbaarheid ervan te beoordelen.

Bij de nakomelingen van ratten die oraal werden behandeld met de combinatie van tramadol /paracetamol werden geen teratogene effecten waargenomen die aan het geneesmiddel kunnen worden toegeschreven.

De combinatie tramadol/paracetamol bleek embryotoxisch en foetotoxisch te zijn bij ratten bij een maternotoxische dosis (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), d.w.z. 8,3 maal de maximale therapeutische dosis bij de mens. Bij deze dosis werden geen teratogene effecten waargenomen. De toxiciteit voor het embryo en de foetus resulteert in een verminderd foetaal gewicht en een toename van het aantal ribben. Lagere doses, die een minder ernstige maternotoxisch effect veroorzaken (10/87 en 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) leidden niet tot toxische effecten in het embryo of in de foetus.

De resultaten van standaard-mutageniteitstesten wezen niet op een potentieel genotoxisch risico van tramadol bij de mens.

De resultaten van carcinogeniteitstesten wijzen niet op een potentieel risico van tramadol bij de mens.

Studies bij dieren met tramadol toonden bij zeer hoge doses effecten op de orgaanontwikkeling, ossificatie en neonatale mortaliteit, geassocieerd met maternotoxiciteit. Er waren geen effecten op de reproductiefertiliteit en de ontwikkeling van de nakomelingen. Tramadol gaat doorheen de placenta. Mannelijke noch vrouwelijke vruchtbaarheid werd beïnvloed.

Uitgebreid onderzoek kon geen relevant bewijs leveren van een genotoxisch risico van paracetamol aan therapeutische (niet-toxische) doses.

Langetermijnstudies bij ratten en muizen brachten geen aanwijzing voor relevante tumorverwekkende effecten bij niet-hepatotoxische doses van paracetamol aan het licht.

Studies bij dieren en een uitgebreide ervaring bij de mens brachten geen aanwijzing voor reproductietoxiciteit aan het licht.

Conventionele studies die de momenteel goedgekeurde normen voor de evaluatie van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit gebruiken, zijn niet beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Gepregelatiniseerd zetmeel  
Maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Microkristallijne cellulose (Avicel PH 102)  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Opadry geel 03K82345 (hypromellose 6 cPs (E464), titaandioxide (E171), triacetine, geel ijzeroxide (E172)).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.

PVC-PVdC/Aluminium of PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

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 de lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

BE435556 (PVC-PVdC/Aluminium)  
BE520657 (PVC/Aluminium)

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNINGVERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/03/2013  
Datum van laatste verlenging: 02/10/2020

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

Datum van goedkeuring / herziening van de tekst: 03/2025 / 12/2024.