

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtgele, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie '1 03' op één zijde en vlak aan de andere zijde. De afmeting is ongeveer 15.5 mm x 6.35 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tramadol/Paracetamol AB tabletten zijn aangewezen voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige pijn.

Het gebruik van tramadol hydrochloride/paracetamol moet beperkt worden tot patiënten met matige tot ernstige pijn waarvan verondersteld wordt dat de behandeling de combinatie van tramadol en paracetamol vereist (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Het gebruik van Tramadol/Paracetamol AB 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 individueel worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de respons van de patiënt. Het wordt aanbevolen de behandeling te starten met een dosis van twee Tramadol/Paracetamol AB tabletten. 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 AB mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt noodzakelijk (zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Als herhaaldelijk gebruik of een langdurige behandeling met Tramadol/Paracetamol AB 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

De veiligheid en werkzaamheid van Tramadol/Paracetamol AB bij kinderen tot 12 jaar is niet vastgesteld. De behandeling wordt daarom niet aanbevolen bij deze populatie.

Oudere patiënten

De gebruikelijke doseringen kunnen worden gebruikt, hoewel opgemerkt moet worden dat bij vrijwilligers ouder dan 75 jaar de eliminatiehalfwaardetijd van tramadol was verhoogd met 17% na orale toediening. Bij patiënten ouder dan 75 jaar, wordt aanbevolen dat het minimale interval tussen de doses niet minder dan 6 uur mag zijn vanwege de aanwezigheid van tramadol.

Nierinsufficiëntie

Vanwege de aanwezigheid van tramadol is het gebruik van Tramadol/Paracetamol AB niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml / min). In gevallen van matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 en 30 ml / min), moet de dosering worden verhoogd tot 12-uur intervallen. Omdat tramadol slechts heel langzaam wordt verwijderd door hemodialyse of door hemofiltratie, is toediening na dialyse om analgesie te handhaven meestal niet vereist.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie mag Tramadol/Paracetamol AB niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3). Bij matige leverinsufficiëntie moet verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor tramadol, paracetamol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, centraal werkende pijnstillers, opiaten of psychotrope geneesmiddelen,
- Tramadol/ Paracetamol AB dient niet te worden toegediend aan patiënten die met monoaminoxidaseremmers (MAO-remmers) worden behandeld, of binnen twee weken na stopzetting van de MAO-remmers (zie rubriek 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie),
- ernstige leverinsufficiëntie,
- epilepsie die niet onder controle wordt gehouden door een behandeling (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

- Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder mag de maximale dagdosering van 8 tabletten Tramadol/Paracetamol AB niet worden overschreden. Om een onopzettelijke overdosering te vermijden moeten patiënten worden geadviseerd om de aanbevolen dosering niet te overschrijden en niet gelijktijdig nog andere geneesmiddelen in te nemen die paracetamol (met

inbegrip van geneesmiddelen die zonder recept te verkrijgen zijn) of tramadol hydrochloride bevatten zonder advies van een arts.

- Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) wordt Tramadol/Paracetamol AB niet aanbevolen.
- Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie mag Tramadol/Paracetamol AB niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3). Het risico op overdosering van paracetamol is groter bij patiënten met alcoholisch leverlijden zonder cirrose. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie moet zorgvuldig worden overwogen om het toedieningsinterval te verlengen.
- Tramadol/Paracetamol AB wordt niet aanbevolen bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Tramadol is niet geschikt als substitutietherapie bij opiaatverslaafde patiënten. Hoewel tramadol een opioïde agonist is, kan het de ontwenningssverschijnselen bij stopzetting van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies zijn gerapporteerd bij epilepsiegevoelige patiënten die werden behandeld met tramadol of andere geneesmiddelen innamen die de epilepsiedrempel verlagen, vooral selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraal werkende pijnstillers of lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die onder controle zijn met een behandeling, of patiënten die vatbaar zijn voor epilepsieaanvallen, mogen alleen met Tramadol/Paracetamol AB worden behandeld als er dwingende redenen zijn. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die tramadol in de aanbevolen dosering kregen. Het risico kan toenemen als de dosering van tramadol hoger is dan de aanbevolen maximumdosering.
- Gelijktijdig gebruik van opioïd agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Risico's van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Tramadol/Paracetamol AB en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kunnen leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er een beslissing wordt genomen om Tramadol/Paracetamol AB gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt en 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).

Voorzorgen voor gebruik

Er kunnen tolerantie, psychische en lichamelijke afhankelijkheid optreden, vooral na langdurig gebruik. De klinische noodzaak van analgetica moet regelmatig worden herzien (zie rubriek 4.2). Bij opioïdafhangelijke patiënten en patiënten met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik of -afhankelijkheid, dient de behandeling slechts voor een korte periode en onder medisch toezicht te zijn. Tramadol/Paracetamol AB moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met craniaal trauma, bij patiënten die vatbaar zijn voor convulsieve stoornissen, aandoeningen van de galwegen, in een shocktoestand, in een veranderde bewustzijnsstaat om onbekende redenen, met problemen die van invloed zijn op het ademhalingscentrum of de ademhalingswegen, ademhalingsfunctie, of met een verhoogde intracraniale druk.

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

Bij sommige patiënten kan een overdosering van paracetamol levertoxiciteit veroorzaken.

Symptomen van ontwenningreacties, zoals bij stopzetting van opiaten, kunnen zelfs bij therapeutische dosering en bij een korte termijn behandeling optreden. (zie rubriek 4.8). Als de behandeling niet meer nodig is, dan moet de dosis geleidelijk worden verminderd om het optreden van ontwenningverschijnselen te voorkomen, dit is zeker het geval bij een langdurige behandeling. Zelden zijn gevallen van afhankelijkheid en misbruik gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

In één studie verhoogde het gebruik van tramadol met enfluraan en stikstofoxide tijdens algemene anesthesie de intra-operatieve herinnering. In afwachting van verdere informatie moet het gebruik van tramadol tijdens een lichte anesthesie worden vermeden.

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 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.

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 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.

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.

Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), alsmede bij patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoprolin, wordt aanbevolen.

Hulpstoffen:

Natrium

Dit middel bevat 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

Concomiterend gebruik is gecontra-indiceerd met:

- Niet-selectieve MAO-remmers
Risico op serotoninesyndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.
- Selectieve MAO-A-remmers
Extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers
Risico op serotoninesyndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.
- Selectieve MAO-B-remmers
Symptomen van centrale excitatie vergelijkbaar met die van een serotoninesyndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.

In geval van een recente behandeling met MAO-remmers moet men twee weken wachten voor een behandeling met tramadol mag worden gestart.

Concomiterend gebruik wordt niet aanbevolen met:

- Alcohol
Alcohol verhoogt het sedatieve effect van opioïde pijnstillers.
Door het effect op de alertheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk worden. Consumptie van alcoholische dranken en geneesmiddelen die alcohol bevatten, moet worden vermeden.
- Carbamazepine en andere enzyminductoren
Risico op geringere werkzaamheid en kortere werking door een daling van de plasmaconcentraties van tramadol.
- Opioïd agonisten-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine)
Afname van het analgetisch effect door een competitieve blokkering van de receptoren, met risico op het optreden van ontwenningverschijnselen.

Voorzichtigheid is geboden bij concomiterend gebruik met:

- Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine, kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Andere opioïde derivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen), benzodiazepines en barbituraten.
Verhoogd risico op ademhalingsdepressie die fataal kan zijn bij een overdosis.
- Andere depressieve stoffen van het centrale zenuwstelsel, zoals andere opioïde derivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen), barbituraten, benzodiazepines, andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sederende antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende antihypertensiva, thalidomide en baclofen.
Deze medicijnen kunnen een verhoogde centrale depressie veroorzaken. Het effect op alertheid kan het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk maken.
- Als medisch geschikt, moet periodieke evaluatie van de protrombintijd worden uitgevoerd wanneer gelijktijdig Tramadol/Paracetamol AB en warfarine-achtige stoffen worden toegediend als gevolg van meldingen van verhoogde INR.
- Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A4 remmen, zoals ketoconazol en erythromycine, kunnen het metabolisme van tramadol (N-demethylatie) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-gedemethyleerde metaboliet remmen. Het klinisch belang van een dergelijke interactie is niet bestudeerd.
- Geneesmiddelen die de drempel voor aanvallen verminderen, zoals bupropion, heropname van serotonineremmer antidepressiva, tricyclische antidepressiva en neuroleptica. Gelijktijdig gebruik van tramadol met deze geneesmiddelen kan het risico op convulsies verhogen. De snelheid van absorptie van paracetamol kan worden verhoogd met metoclopramide of domperidon en de absorptie wordt verminderd met colestyramine.
- In een beperkt aantal studies verhoogde pre- of postoperatief gebruik van de anti-emetische 5-HT3- antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.
- Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:
Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, 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).

Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Aangezien Tramadol/Paracetamol AB een vaste combinatie van werkzame stoffen is die tramadol omvat, dient het tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt.

- Gegevens over paracetamol:
Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden ingenomen, als het klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.
- Gegevens over tramadol:
Tramadol mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt aangezien er onvoldoende gegevens zijn om de veiligheid van tramadol bij zwangere vrouwen te evalueren. Toediening van tramadol voor of tijdens de bevalling heeft geen invloed op de contractiliteit van de baarmoeder. Bij pasgeborenen kan het veranderingen van de ademhalingsfrequentie veroorzaken, die gewoonlijk niet klinisch relevant zijn. Een langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan leiden tot ontwenningssymptomen bij de pasgeborene na de geboorte als gevolg van gewenning.

Borstvoeding

Aangezien Tramadol/ Paracetamol AB een vaste combinatie van werkzame stoffen is die tramadol omvat, dient het niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

- Gegevens over paracetamol:
Paracetamol wordt in de moedermelk uitgescheiden, maar niet in klinisch significante hoeveelheden. Volgens de beschikbare gepubliceerde gegevens is borstvoeding niet gecontra-indiceerd bij vrouwen die geneesmiddelen innemen die alleen paracetamol bevatten.
- Gegevens over tramadol:
Ongeveer 0,1% van de dosis tramadol die de moeder inneemt, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een orale dosis tot 400 mg ingenomen door de moeder komt in de periode direct na de bevalling overeen met een gemiddelde hoeveelheid tramadol ingenomen door de met moedermelk gevoede baby van 3% van de voor het gewicht van de moeder gecorrigeerde dosis. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding of moet de borstvoeding worden stopgezet tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is doorgaans niet noodzakelijk na één dosis tramadol.

Vruchtbaarheid

Post marketing bewaking suggereert geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid. Dierstudies toonden geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid. Er werden geen studies uitgevoerd met de combinatie van tramadol en paracetamol.

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

Tramadol kan sufheid of duizeligheid veroorzaken, die nog versterkt kunnen worden door alcohol of andere stoffen die het CZS onderdrukken.

Indien dit het geval is, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen in klinische studies die werden uitgevoerd met de combinatie tramadol/paracetamol, waren nausea, duizeligheid en slaperigheid. Die bijwerkingen werden waargenomen bij meer dan 10% van de patiënten.

Hart- en bloedvataandoeningen:

- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): hypertensie, palpitaties, tachycardie, aritmie.

Centraal en perifere zenuwstelselaandoeningen:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$): duizeligheid, slaperigheid
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): hoofdpijn, beven
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): onvrijwillige spiercontracties, paresthesie, tinnitus
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): ataxie, convulsies, syncope, spraakstoornissen.

Psychische stoornissen:

- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): verwardheid, stemmingsveranderingen (angst, zenuwachtigheid, euforie), slaapstoornissen
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): depressie, hallucinaties, nachtmerries, amnesie
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): drugsverslaving

Postmarketing gegevens:

- Zeer zelden ($< 1/10.000$): misbruik

Gezichtsstoornissen:

- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): wazig zicht, miosis, mydriasis

Ademhalingsstelselaandoeningen:

- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): dyspnoe,
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Maagdarmsstelselaandoeningen:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$): nausea
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): braken, constipatie, droge mond, diarree, buikpijn, dyspepsie, flatulentie
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): dysfagie, melena.

Lever- en galaandoeningen:

- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Verhoogde spiegels van de levertransaminasen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): zweten, jeuk
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): huidreacties (e.g. huiduitslag, urticaria).

Nier- en urinewegaandoeningen:

- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): albuminurie, mictiestoornissen (dysurie en urineretentie).

Algemene aandoeningen:

- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): rillingen, opvliegers, pijn in de borstkas.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): hypoglykemie

Hoewel niet waargenomen in klinische studies, kan het optreden van de volgende ongewenste effecten 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 prothrombinetijd.
- Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): allergische reacties met respiratoire symptomen (bijv. dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.
- Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$): 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 omvatten stemmingswisselingen (gewoonlijk opgetogenheid, incidenteel dysforie), veranderingen in de activiteit (gewoonlijk een vermindering, incidenteel een toename) en veranderingen in het cognitieve en sensorisch vermogen (bv. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen).
- Er zijn meldingen van verslechtering van astma, hoewel een causaal verband niet kon worden vastgesteld.
- Symptomen van onthoudingsreacties, vergelijkbaar met de onthoudingsverschijnselen bij opiaten, kunnen voorkomen als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale verschijnselen. Andere symptomen die zeer zelden werden gezien bij abrupt stoppen van tramadol hydrochloride zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesie, oorsuizingen en ongewone CZS symptomen.
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): serotoninesyndroom

Paracetamol

- Bijwerkingen van paracetamol zijn zeldzaam maar overgevoeligheid, waaronder huiduitslag kan optreden. Er zijn meldingen geweest van bloeddyscrasie waaronder trombocytopenie en agranulocytose, maar deze staan niet noodzakelijkerwijs in causaal verband met paracetamol.
- Er zijn verschillende meldingen die suggereren dat paracetamol hypoprothrombinemie kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend met warfarine-achtige stoffen. In andere studies veranderde de prothrombinetijd echter niet. Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld.
- Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld.

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 nationale meldsysteem: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou.

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Tramadol/ Paracetamol AB is een vaste combinatie van werkzame stoffen. In geval van overdosering kunnen tekenen en symptomen van tramadol- of paracetamoltoxiciteit of van toxiciteit van beide werkzame stoffen optreden.

Symptomen van overdosering van tramadol:

In principe zijn bij een intoxicatie met tramadol symptomen te verwachten die lijken op die van andere centraal werkende pijnstillers (opiaten). Die omvatten vooral miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen waaronder coma, convulsies en ademhalingsdepressie, die een ademhalingsstilstand kan veroorzaken.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Symptomen van overdosering van paracetamol:

Een overdosering is vooral een probleem bij jonge kinderen. Symptomen van overdosering van paracetamol tijdens de eerste 24 uur zijn bleekheid, misselijkheid, braken, anorexie en buikpijn. Beschadiging van de lever kan duidelijk worden 12 tot 48 uur na ingestie. Er kunnen afwijkingen van het glucosemetabolisme en metabole acidose optreden. Bij een ernstige intoxicatie kan leverfalen verergeren tot encefalopathie, coma en de dood. Er kan een acuut nierfalen met tubulusnecrose optreden, zelfs als er geen ernstige leverbeschadiging is. Er zijn ook hartritmestoornissen en pancreatitis gerapporteerd.

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen die 7,5-10 g paracetamol of meer hebben ingenomen. Aangenomen wordt dat te grote hoeveelheden van een toxische metaboliet (die gewoonlijk goed wordt ontgift door glutathion bij inname van normale doses van paracetamol) zich irreversibel binden aan leverweefsel.

Spoedbehandeling:

- Onmiddellijke transfer naar een gespecialiseerde eenheid.
- De respiratoire en circulatoire functie op peil houden.
- Voor de start van de behandeling moet zo snel mogelijk na de overdosering een bloedmonster worden afgenomen om de plasmaconcentraties van paracetamol en tramadol te meten en de levertests te bepalen.
- Levertests moeten uitgevoerd worden bij de start (van de overdosering) en dat onderzoek moet om de 24 uur worden herhaald. Gewoonlijk wordt een stijging van leverenzymen (ASAT, ALAT) waargenomen; de waarden worden na één of twee weken weer normaal.
- De maag moet worden geledigd door braken op te wekken door stimulatie (als de patiënt bewust is) of een maagspoeling.
- Er moeten ondersteunende maatregelen worden gestart zoals het openhouden van de luchtwegen en het op peil houden van de cardiovasculaire functie; naloxon moet worden gebruikt om de ademhalingsdepressie tegen te gaan; epilepsieaanvallen kunnen worden gecontroleerd met diazepam.
- Tramadol wordt slechts minimaal uit het bloed geëlimineerd door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is een behandeling met hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt voor ontgifting bij een acute intoxicatie met Tramadol/Paracetamol AB.

Onmiddellijke behandeling van een overdosering van paracetamol is essentieel. Ook als er geen belangrijke vroege symptomen zijn, moeten de patiënten dringend naar een ziekenhuis worden verwezen voor onmiddellijke medische verzorging. Als een volwassene of adolescent de laatste 4 uur ongeveer 7,5 g paracetamol of meer heeft ingenomen of als een kind de laatste 4 uur >150 mg/kg paracetamol heeft ingeslikt, moet een maagspoeling worden uitgevoerd. De paracetamolconcentraties in het bloed moeten 4 uur of later na ingestie worden gemeten om het risico op ontwikkeling van leverbeschadiging te ramen (via het paracetamol overdoseringsnomogram).

Toediening van methionine per os of N-acetylcysteïne (NAC) intraveneus, dat een gunstig effect kan hebben tot minstens 48 uur na de overdosering, kan noodzakelijk zijn. Toediening van NAC intraveneus is vooral doeltreffend als het wordt gestart binnen 8 uur na ingestie van een overdosis. Maar ook als er meer dan 8 uur verlopen is sinds de overdosis, moet NAC worden toegediend en er moet een volledige behandelingskuur worden gegeven. De behandeling met NAC moet onmiddellijk worden gestart bij vermoeden van een massale overdosering. Algemene ondersteunende maatregelen moeten beschikbaar zijn.

Het antidotum voor paracetamol, NAC, moet zo snel mogelijk per os of intraveneus worden toegediend, ongeacht de hoeveelheid paracetamol die zou zijn ingenomen, zo mogelijk binnen 8 uur na de overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Tramadol, combinaties

ATC code: N02AJ13

ANALGETICA

Tramadol is een opioïde pijnstiller, die inwerkt op het centrale zenuwstelsel. Tramadol is een zuivere, niet-selectieve agonist van de μ , δ , en de κ -opioïd-receptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot het pijnstillende effect, zijn remming van de neuronale heropname van noradrenaline en een sterkere afgifte van serotonine. Tramadol heeft een hoeststillend effect. In tegenstelling tot morfïne onderdrukt tramadol in een brede range van pijnstillende doseringen de ademhaling niet. Tramadol heeft evenmin een effect op de gastro-intestinale motiliteit. De cardiovasculaire effecten zijn gewoonlijk licht. Tramadol heeft één tiende tot één zesde van de sterkte van morfïne.

Het precieze mechanisme van de pijnstillende eigenschappen van paracetamol is niet bekend en kan centrale en perifere effecten omvatten.

Tramadol/Paracetamol AB is gepositioneerd als een stap II-pijnstiller volgens de WHO pijnladder en moet als zodanig worden gebruikt door de arts.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tramadol wordt toegediend als een racemisch mengsel en in het bloed worden de [-] en de [+] vorm van tramadol en zijn metaboliet M1 teruggevonden. Hoewel tramadol na toediening snel wordt geabsorbeerd, verloopt zijn absorptie trager (en is zijn halfwaardetijd langer) dan die van paracetamol.

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

In farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers werden na eenmalige en herhaalde orale toediening van Tramadol/Paracetamol AB geen klinisch significante veranderingen waargenomen van de kinetische parameters van de werkzame stoffen in vergelijking met de parameters van de werkzame stoffen bij gebruik in monotherapie.

Absorptie

Racemisch tramadol wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na toediening van één enkele dosis van 100 mg is ongeveer 75%. Na herhaalde toediening neemt de biologische beschikbaarheid toe tot ongeveer 90%.

Na toediening van Tramadol/Paracetamol AB wordt paracetamol per os snel en bijna volledig geabsorbeerd. De absorptie vindt hoofdzakelijk plaats in de dunne darm. Piekplasmaconcentraties van paracetamol worden bereikt in 1 uur en veranderen niet bij concomiterende toediening van tramadol.

Orale toediening van Tramadol/Paracetamol AB met voedsel heeft geen significant effect op de piekplasmaconcentraties of op de mate van absorptie van tramadol of paracetamol; Tramadol/Paracetamol AB mag dan ook worden toegediend ongeacht het uur van de maaltijden.

Distributie

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

Paracetamol blijkt wijd verspreid te worden over de meeste lichaamsweefsels behalve vetweefsel. Het ogenschijnlijke distributievolume bedraagt ongeveer 0,9 l/kg. Een relatief klein percentage (~20%) van paracetamol bindt zich aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Tramadol wordt na orale toediening sterk gemetaboliseerd. Ongeveer 30% van de dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden, terwijl 60% van de dosis wordt uitgescheiden als metabolieten.

Tramadol wordt gemetaboliseerd door O-demethylering (gekatalyseerd door het enzym CYP2D6) tot de metaboliet M1 en door N-demethylering (gekatalyseerd door CYP3A) tot de metaboliet M2. M1 wordt verder gemetaboliseerd door N-demethylering en conjugatie met glucuronzuur. De plasmaeliminatie halfwaardetijd van M1 is 7 uur.

De metaboliet M1 heeft pijnstillende eigenschappen en is krachtiger dan het oorspronkelijke product. De plasmaconcentraties van M1 zijn meerdere malen lager dan die van tramadol en het is onwaarschijnlijk dat de bijdrage aan het klinische effect zal veranderen bij herhaalde toediening.

Paracetamol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever via twee belangrijke wegen: glucuronidering en sulfatering. De laatste weg geraakt snel verzadigd bij doseringen die hoger zijn dan de therapeutische doseringen. Een kleine fractie (kleiner dan 4%) wordt door cytochroom P450 gemetaboliseerd tot een actief intermediair product (N-acetylbenzochinonimine), dat in normale gebruiksomstandigheden snel wordt ontgiftigd door gereduceerd glutathion en in de urine wordt uitgescheiden na conjugatie met cysteïne en mercaptuurzuur. Bij een massale overdosering neemt de hoeveelheid van die metaboliet echter toe.

Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden. De halfwaardetijd van paracetamol is ongeveer 2 tot 3 uur bij volwassenen. Het is korter bij kinderen en iets langer bij pasgeborenen en patiënten met cirrose. Paracetamol wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door dosisafhankelijke vorming van glucuron- en sulfonconjugaatderivaten. Minder dan 9% wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. Bij nierinsufficiëntie neemt de halfwaardetijd van beide bestanddelen toe.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen preklinisch veiligheidsonderzoek verricht met de vaste combinatie (tramadol en paracetamol) om de carcinogene en mutagene effecten en effecten op de vruchtbaarheid te evalueren.

Bij de jongen van ratten die per os werden behandeld met een combinatie van tramadol/paracetamol werden geen teratogene effecten waargenomen die konden worden toegeschreven aan het geneesmiddel.

De combinatie tramadol/paracetamol is bij ratten embryotoxisch en foetotoxisch gebleken bij toediening van doseringen die toxisch waren voor de moederdieren (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), d.w.z. 8,3-maal de maximale therapeutische dosering bij de mens. Met die dosering werd geen teratogeen effect waargenomen. De toxiciteit voor het embryo en de foetus resulteert in een lager foetaal gewicht en een hogere frequentie van surnumeraire ribben. Lagere doseringen die minder ernstige maternotoxische effecten hadden (10/87 en 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) hadden geen toxische effecten op het embryo of de foetus.

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

De resultaten van onderzoeken op het gebied van carcinogeen potentieel wijzen niet op een mogelijk risico van tramadol bij de mens.

In dierstudies met zeer hoge doseringen van tramadol werden effecten waargenomen op de ontwikkeling van de organen, de ossificatie en de neonatale sterfte in samenhang met toxiciteit voor de moederdieren. Er zijn geen effecten op de reproductie, vruchtbaarheid en de ontwikkeling van de nakomelingen. Tramadol gaat door de placenta. ***Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen na orale toediening van tramadol in doseringen tot 50 mg/kg bij mannelijke ratten en tot 75 mg/kg bij vrouwelijke ratten.***

In uitgebreide onderzoeken waren er geen aanwijzingen van een relevant genotoxisch risico met paracetamol in therapeutische (d.w.z. niet-toxische) doseringen.

In langetermijnstudies bij ratten en muizen werden geen relevante tumorigene effecten waargenomen bij toediening van niet-hepatotoxische doseringen van paracetamol.

Dierstudies en uitgebreide ervaring bij de mens hebben tot op heden geen bewijs voor reproductietoxiciteit gegeven.

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

Mais zetmeel
Cellulosepoeder
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Gepregelatineerd zetmeel
Magnesiumstearaat

Film-omhulling:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Geel ijzeroxide (E172)
Polysorbaat 80

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

Tramadol/Paracetamol AB filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in witte opake PVC/PVdC – Aluminium blisterverpakkingen of witte opake PVC/PVdC – kindveilige PVC-Aluminium blisterverpakking en witte opake HDPE-fles met polypropyleen dop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 10, 20, 30, 60, 90 & 100 filmomhulde tabletten

HDPE-fles: 30, 250 & 1000 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tramadol/Paracetamol AB 37,5 mg/325 mg – blisterverpakking: BE485911

Tramadol/Paracetamol AB 37,5 mg/325 mg – fles: BE485920

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/01/2016

Datum van hernieuwing van de vergunning: 19/07/2018

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2022.