

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Algotra 37,5 mg/325 mg, bruistabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén bruistablet bevat 37,5 mg tramadol hydrochloride en 325 mg paracetamol.

Hulpstoffen met bekend effect: elke bruistablet bevat 290 mg sodium en 65 mg lactose (monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistabletten.

Witte tot nagenoeg witte, ronde, platte tablet van 23 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Algotra is aangewezen bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het gebruik van Algotra moet beperkt worden tot patiënten met matige tot ernstige pijn waarvan verondersteld wordt dat de behandeling de combinatie van tramadol hydrochloride 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 analgetica 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 bruistabletten Algotra (equivalent van 75 mg tramadol hydrochloride en 650 mg paracetamol). Bijkomende dosissen kunnen, zo nodig, worden ingenomen maar het totale aantal bruistabletten per dag mag niet meer dan 8 bedragen (equivalent van 300 mg tramadol hydrochloride en 2600 mg paracetamol).

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

Algotra mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt nodig (zie ook rubriek 4.4). Als herhaaldelijk gebruik of een langdurige behandeling met Algotra 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 Algotra 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 patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom dient, indien nodig, het doseringsinterval te worden verlengd afhankelijk van de noden van de patiënt.

Nierinsufficiëntie/-dialyse

Bij patiënten met nierinsufficiëntie 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.

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 Algotra niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Bruistabletten moeten opgelost worden in een glas water.

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,
- Algotra 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 tabletten Algotra per dag niet overschreden worden. Teneinde onopzettelijke overdosering te voorkomen, moet aan patiënten worden aangeraden om de aanbevolen dosis niet te overschrijden en geen andere paracetamol- (ook deze die vrij van voorschrift zijn) of tramadol hydrochloride-bevattende producten gelijktijdig in te nemen zonder het advies van een arts in te winnen.
- Bij ernstige gevallen van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/mm) is Algotra niet aanbevolen.
- Bij patiënten met ernstige leverstoornissen mag Algotra niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3). De risico's van paracetamol-overdosering zijn groter bij patiënten met een niet-cirrotische alcoholische leveraandoening. In minder ernstige gevallen moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig in overweging genomen worden.
- 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-oxoprolone, wordt aanbevolen.
- Bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie is het gebruik van Algotra niet aanbevolen.

- Tramadol hydrochloride is niet geschikt als substituuat voor opioïde-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïde-agonist is, kan tramadol hydrochloride de dervingsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met tramadol hydrochloride die gevoelig zijn voor aanvallen of die andere geneesmiddelen nemen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen. Het betreft in het bijzonder volgende geneesmiddelen: selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraalwerkende analgetica of lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die met behandeling onder controle zijn of patiënten die gemakkelijk aanvallen krijgen mogen enkel met Algotra worden behandeld als dat absoluut noodzakelijk is. Er zijn convulsies gemeld bij patiënten die behandeld werden met tramadol hydrochloride in de aanbevolen dosis. Dit risico kan verhoogd zijn wanneer de dosissen van tramadol hydrochloride de aanbevolen bovenste dosis limiet overschrijden.
- Het gelijktijdig gebruik van opioïde-agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).
- Risico van gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen:
 Gelijktijdig gebruik van Algotra en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood. Omwille van deze risico's, moet het gelijktijdig voorschrijven met deze kalmerende geneesmiddelen voorbehouden worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer een beslissing wordt gemaakt om Algotra gelijktijdig voor te schrijven met kalmerende geneesmiddelen, moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt, en moet de behandelingsduur zo kort als mogelijk zijn.
 De patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht, is het sterk aanbevolen om de patiënten en hun hulpverleners te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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:

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.

Voorzorgen bij gebruik

Tolerantie en fysieke en/of psychologische kan afhankelijkheid ontstaan, vooral na langdurig gebruik. De klinische behoefte aan een analgetische behandeling moet regelmatig worden herzien (zie rubriek 4.2). Bij opioïd-afhankelijke patiënten en patiënten met een geschiedenis van geneesmiddelenmisbruik of -afhankelijkheid zou de behandeling maar kort mogen duren en onder nauwgezet dokterstoezicht moeten staan.

Algotra moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een craniaal trauma, bij patiënten met een aanleg voor convulsieve aandoeningen, galwegaandoeningen, bij patiënten in een toestand van shock en in een toestand van gewijzigd bewustzijn om ongekende redenen, bij patiënten met problemen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, of bij patiënten 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 optreden, zelfs bij therapeutische dosissen en bij korte termijn behandeling (zie rubriek 4.8).

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

Zelden werden gevallen van afhankelijkheid en misbruik gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

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

Algotra bevat 12.6 mmol (290 mg) natrium per dosis. Men moet hiermee rekening houden bij patiënten met een strikt natrium beperkend dieet.

Algotra bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke ziekten zoals galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

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 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Concomitant gebruik is gecontra-indiceerd met:

- Niet-selectieve MAO-remmers

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

- Selectieve MAO-A-remmers

Op basis van extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers bestaat hierbij het gevaar voor een serotoninesyndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, beven, verwarde toestand en zelfs coma.

- Selectieve MAO-B-remmers

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

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

Concomitant gebruik wordt niet aanbevolen met:

- Flucloxacilline

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)

- Alcohol

Alcohol verhoogt het sedatieve effect van opioïde-analgetica. 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 enzyme-inductoren

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

- Opioïde agonisten-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine)

Vermindert analgetisch effect door competitieve blokkering van de receptoren met 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), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's), triptanen, tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de drempel voor epileptische aanvallen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Het gelijktijdige therapeutische gebruik van tramadol met serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-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), benzodiazepines en barbituraten. 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), barbituraten, benzodiazepinen, andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen, thalidomide en baclofen. Deze werkzame bestanddelen 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.
- Kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen: Het gelijktijdig gebruik van opioïden met kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood omwille van het additieve onderdrukkend effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moet worden gelimiteerd (zie rubriek 4.4).
- Indien medisch aangewezen, moet periodiek de protrombinetijd worden gecontroleerd als Algotra en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend omwille van meldingen van een verhoogde INR.
- In een beperkt aantal studies verhoogde het pre- en postoperatief gebruik van de anti-emetische 5-HT₃ antagonist ondansetron de nood aan tramadol hydrochloride bij patiënten met postoperatieve pijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Aangezien Algotra een vaste combinatie is van werkzame bestanddelen waaronder tramadol hydrochloride, mag het product niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

** Gegevens in verband met 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 in verband met tramadol hydrochloride:*

Tramadol hydrochloride mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de veiligheid van tramadol hydrochloride bij zwangere vrouwen te beoordelen. Tramadol hydrochloride toegediend vóór of tijdens de bevalling heeft geen invloed op de contractiliteit van de uterus. Bij pasgeborenen 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 Algotra een vaste combinatie is van actieve stoffen waaronder tramadol hydrochloride, mag het product niet ingenomen worden tijdens de borstvoedingsperiode.

**Gegevens in verband met paracetamol:*

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

** Gegevens in verband met tramadol hydrochloride:*

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

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 hydrochloride kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken, die nog kan versterkt worden door het gebruik van 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 ongewenste effecten met de combinatie paracetamol/tramadol hydrochloride die bij meer dan 10% van de patiënten in de klinische studies werden waargenomen, waren nausea, duizeligheid en slaperigheid.

De volgende termen werden gebruikt om de incidentie van de bijwerkingen te rangschikken:

- 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.

Psychische stoornissen:

- vaak : verwarde toestand, stemmingswisselingen, angst, nervositeit, euforische stemming, slaapstoornissen.
- soms : depressie, hallucinaties, nachtmerries., amnesie
- zelden : delirium, geneesmiddelenafhankelijkheid.

Post-marketing surveillance

- zeer zelden : misbruik.

Zenuwstelselaandoeningen:

- zeer vaak : duizeligheid, slaperigheid.
- vaak : hoofdpijn, beven.
- soms : onvrijwillige spiercontracties, paresthesie, .
- zelden : ataxie, convulsies, syncope, spraakstoornissen.
- niet bekend: Serotoninesyndroom

Oogaandoeningen:

- zelden : wazig zicht, miosis, mydriasis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

- soms: tinnitus

Hartaandoeningen:

- soms : hartkloppingen, tachycardie, aritmie.

Bloedvataandoeningen:

- soms : hypertensie, opvliegers.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- soms : dyspnoe.
- niet bekend: Hik

Maagdarmstelselaandoeningen:

- zeer vaak : nausea
- vaak : braken, constipatie, droge mond, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, flatulentie.
- soms : dysfagie, melaena

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- vaak : hyperhidrose, pruritus.
- soms : huidreacties (bv. huiduitslag, urticaria).

Nier- en urinewegaandoeningen:

- soms : albuminurie, mictiestoornissen (dysurie en urineretentie).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

- soms : rillingen, thoracale pijn.

Onderzoeken:

- soms : verhoogde levertransaminases.

Voedings- en stofwisselingstoornissen:

- niet bekend: hypoglycemie

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 hydrochloride of paracetamol, niet worden uitgesloten:

Tramadol hydrochloride

- Orthostatische hypotensie, bradycardie, collaps .
- Post-marketinggegevens van tramadol hydrochloride hebben zeldzame veranderingen van het warfarine-effect aan het licht gebracht, waaronder stijging van de protrombinetijd.
- Zelden ($\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$): allergische reacties met respiratoire symptomen (bv. dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.
- Zelden ($\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$): veranderingen in de eetlust, motorische zwakte en respiratoire depressie.
- Na toediening van tramadol hydrochloride 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 euforische stemming, occasioneel dysforie), veranderingen in de activiteit (gewoonlijk een vermindering, occasioneel 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 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 gezien bij abrupt stoppen van tramadol hydrochloride zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesiën, oorsuizingen en ongewone CNS symptomen.

Paracetamol

- Bijwerkingen van paracetamol zijn zeldzaam maar overgevoeligheid, waaronder huiduitslag, kan optreden. Er zijn meldingen geweest van bloeddyscrasie waaronder thrombocytopenie 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 echter veranderde de protrombinetijd niet.
- In zeer zeldzame gevallen werden er ernstige huidreacties gerapporteerd.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Algotra is een vaste combinatie van werkzame bestanddelen. In geval van overdosering kan de symptomatologie de tekenen en symptomen van tramadol- of paracetamoltoxiciteit of van toxiciteit van beide actieve bestanddelen omvatten.

Symptomen van overdosering met tramadol hydrochloride :

In principe zijn de symptomen die men kan verwachten bij intoxicatie met tramadol hydrochloride 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 een ademhalingsstilstand kan leiden.

Symptomen van overdosering met paracetamol:

Een overdosering is vooral ernstig bij jonge kinderen.

Symptomen van een paracetamoloverdosering in de eerste 24 uur zijn bleekheid, nausea, 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. Acuu nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich ontwikkelen, zelfs in de afwezigheid van ernstige leverbeschadiging. Hartaritmieën en pancreatitis werden 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 dosissen paracetamol worden ingenomen), irreversibel aan het leverweefsel worden gebonden.

Urgentiebehandeling

- Onmiddellijk overbrengen naar een gespecialiseerde eenheid.

- Ondersteun de ademhaling en de circulatie.
- 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.
- Deze leverenzymen zijn na 1 tot 2 weken weer op normale waarden.
- 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 worden gebruikt om de respiratoire depressie tegen te gaan; stuipen kunnen onder controle worden gebracht met diazepam.
- Tramadol wordt door hemodialyse of hemofiltratie slechts minimaal uit het serum geëlimineerd. Daarom is de behandeling van acute intoxicaties met Algotra via hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt als detoxificatie.

Onmiddellijke behandeling is essentieel in geval van een paracetamol overdosering. Ook in 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 150 mg/kg paracetamol of meer heeft ingenomen in de 4 voorafgaande uren, moet een maagspoeling ondergaan. De paracetamolconcentraties in het bloed moeten meer dan 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) - wat een gunstig effect kan hebben tot ten minste 48 uur na de overdosering - kan vereist zijn.

De toediening van intraveneus NAC geeft het beste resultaat wanneer dit binnen de 8 uur na inname van de overdosis wordt gestart. Desondanks moet NAC nog steeds worden toegediend als er bij aanmelding meer dan 8 uur verlopen zijn vanaf de overdosering, 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 voor paracetamol, NAC, zo snel mogelijk oraal of intraveneus toegediend worden, indien mogelijk binnen de 8 uur na overdosering.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

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 μ -, δ - en κ -opioïdereceptoren met een hogere affiniteit voor de μ -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 tramadol in een brede range van analgetische dosissen 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 berusten op centrale en perifere effecten.

Algotra is gepositioneerd als een niveau-II analgeticum op de WHO pijnschaal en moet als zodanig worden gebruikt door de geneesheer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tramadol hydrochloride 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 hydrochloride/paracetamol (37,5 mg/325 mg) bruistablet worden gemiddelde piekplasmaconcentraties van 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] en 4,2 µg/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 werden na één enkele en herhaalde orale toediening van Algotra, 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 Algotra 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 hydrochloride.

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

Distributie:

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

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

Metabolisme:

Na orale toediening wordt tramadol sterk 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 (gecatalyseerd door het enzyme CYP2D6) tot de metaboliet M1, en door N-demethylering (gekatalyseerd door het enzyme 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 deze 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 metabooliet ervan.

Paracetamol wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke hepatische wegen: glucuronidatie en sulfoconjugatie. Deze laatste weg kan bij dosissen 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 benzoquinon-imine) dat onder normale gebruiksomstandigheden snel gedetoxificeerd 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 metabooliet evenwel toegenomen.

Eliminatie:

Tramadol en zijn metaboolieten 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 hydrochloride en paracetamol) met het doel carcinogene en mutagene effecten, alsmede effecten op de vruchtbaarheid te beoordelen. Bij de nakomelingen van ratten die oraal werden behandeld met de combinatie van tramadol hydrochloride /paracetamol werden geen teratogene effecten waargenomen die aan het geneesmiddel kunnen worden toegeschreven.

De combinatie tramadol hydrochloride /paracetamol bleek embryotoxisch en foetotoxisch te zijn bij ratten bij een maternotoxische dosis (50/434 mg/kg tramadol hydrochloride /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 dosissen, die een minder ernstige maternotoxisch effect veroorzaken (10/87 en 25/217 mg/kg tramadol hydrochloride /paracetamol) leidden niet tot toxische effecten in het embryo of in de foetus.

Tramadol

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

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

Studies bij dieren met tramadol hydrochloride tonen, bij zeer hoge dosissen, effecten op de orgaanontwikkeling, ossificatie en neonatale mortaliteit, geassocieerd met maternotoxiciteit. Er zijn geen effecten op de fertiliteit, de reproductie en de ontwikkeling van de nakomelingen. Tramadol gaat doorheen de placenta. Mannelijke noch vrouwelijke vruchtbaarheid werd beïnvloed.

Paracetamol

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

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

Studies bij dieren en een uitgebreide ervaring bij patiënten brachten tot op heden geen aanwijzing voor reproductietoxiciteit aan het licht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Povidone K29/32
- Natrium bicarbonaat
- Citroenzuur
- Mannitol
- Lactose monohydraat
- Sucralose
- Appelsmaakstof (met smaakstoffen en maltodextrine van maïs)
- Leucine
- Magnesium stearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen tablettencontainer met polyethyleen stop met een droogmiddel silicagel. Verpakkingsgrootte van 20, 40, 60, 80, 100 of 200 bruistabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel
België
Tel. +32 2 411 48 28

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

BE475840

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/06/2015

Datum van laatste verlening van de vergunning : 15/11/2019

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

07/2022 – 10/2022