

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 37,5 mg tramadol hydrochloride overeenkomend met 32,94 mg tramadol en 325 mg paracetamol.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 1,25 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Geelbruine, ovale, licht biconvexe tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

De dosering dient te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In het algemeen moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. 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 Krka. 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 hydrochloride en 2600 mg paracetamol).

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 2 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Tramadol/Paracetamol Krka mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt nodig (zie ook rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### *Bejaarden*

Een aanpassing van de dosering is meestal niet nodig bij patiënten tot en met 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie zijn vertraagd. Indien nodig dient het doseringsinterval daarom te worden verlengd aan de hand van de behoefte van de patiënt.

#### *Nierinsufficiëntie/dialyse*

De eliminatie van tramadol is vertraagd bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen aan de hand van de behoefte van de patiënt.

#### *Leverinsufficiëntie*

De eliminatie van tramadol is vertraagd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen aan de hand van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.4). Vanwege de aanwezigheid van paracetamol mag Tramadol/Paracetamol Krka niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (rubriek 4.3).

#### *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.

#### *Behandeldoelen en stopzetting*

Voordat de behandeling met Tramadol/Paracetamol Krka wordt gestart, moet er samen met de patiënt een behandelstrategie worden afgesproken, inclusief de behandelingsduur en behandeldoelen, en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortgezette behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, centraalwerkende pijnstillers, opiaten of psychotrope geneesmiddelen.

Tramadol/Paracetamol Krka dient niet te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) of minder dan twee weken na stopzetting van MAO-remmers (zie rubriek 4.5).

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 3 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ernstige leverinsufficiëntie.

Epilepsie die niet onder controle is met de behandeling (zie rubriek 4.4).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### *Waarschuwingen*

- Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. De maximale dagdosering van 8 tabletten Tramadol/Paracetamol Krka mag niet worden overschreden. Om een onopzettelijke overdosering te vermijden moeten de patiënten de raad krijgen om de aanbevolen dosering niet te overschrijden en niet terzelfder tijd nog andere geneesmiddelen in te nemen die paracetamol (met inbegrip van geneesmiddelen die zonder voorschrift te verkrijgen zijn) of tramadol bevatten zonder advies van een arts.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) wordt Tramadol/Paracetamol Krka niet aanbevolen.
- Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie mag Tramadol/Paracetamol Krka 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 Krka wordt niet aanbevolen bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Tramadol is niet geschikt als substitutietherapie bij opiaatverslaafde patiënten. Hoewel tramadol een opioïde agonist is, kan het de ontwenningverschijnselen bij stopzetting van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies zijn gerapporteerd bij epilepsiegevoelige patiënten die werden behandeld met tramadol en/of die andere geneesmiddelen innamen die de epilepsiedrempel verlagen, vooral selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraalwerkende pijnstillers en lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die onder controle zijn met een behandeling, of patiënten die vatbaar zijn voor epilepsie, mogen alleen met Tramadol/Paracetamol Krka 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 opioïde agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

##### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

##### 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.

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 4 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### *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.

### *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.

### **Voorzorgen**

#### Risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka en sedativa als benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's mag Tramadol/Paracetamol Krka uitsluitend tegelijk met deze sedativa worden voorgeschreven aan patiënten voor wie er geen alternatieve behandelmogelijkheden zijn. Als wordt besloten Tramadol/Paracetamol Krka gelijktijdig met een sedativum voor te schrijven, moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt en de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk gehouden worden.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op klachten en verschijnselen van ademhalingsdepressie en sedatie. In relatie hiermee wordt sterk aangeraden patiënten en hun verzorgers te waarschuwen alert te zijn op deze verschijnselen (zie rubriek 4.5).

*Tolerantie en opioïdengebruikstoornis (misbruik en afhankelijkheid)*

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruikstoornis (OUD) kunnen zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opioïden zoals Tramadol/Paracetamol Krka. Herhaald gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka kan leiden tot OUD. Een hogere dosis en langere duur van de opioïdenbehandeling kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD vergroten. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (inclusief alcoholmisbruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

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

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroeg aanvragen voor herhaalrecepten). Dit omvat het beoordelen van gelijktijdige opioïden en psychoactieve drugs (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet een consult met een verslavingspecialist worden overwogen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka bij patiënten met een craniaal trauma, patiënten die vatbaar zijn voor convulsies, patiënten met een galwegaandoening, patiënten in een toestand van shock, patiënten met een verminderd bewustzijn waarvan de oorzaak niet bekend is, patiënten met problemen van het ademhalingscentrum of de respiratoire functie en patiënten met een verhoogde intracraniale druk.

Bij sommige patiënten kan een overdosering van paracetamol levertoxiciteit veroorzaken.

Symptomen van ontwenningreactie, zoals bij stopzetting van opiaten, kunnen zelfs bij therapeutische dosering en bij een korte termijn behandeling optreden. (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, zeker na lange behandelingsperioden. Zelden werden gevallen van afhankelijkheid en misbruik gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

#### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, 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 serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.
- *Selectieve MAO-A-remmers*  
Door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers.  
Risico op serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.
- *Selectieve MAO-B-remmers*  
Symptomen van centrale excitatie vergelijkbaar met die van een serotonerg syndroom: 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 kunnen rijden met een voertuig en machines gebruiken 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**

- Tramadol kan convulsies opwekken en verhoogt de kans dat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), selectieve serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol), convulsies veroorzaken.
- Concomiterend therapeutisch gebruik van tramadol en serotoninerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), selectieve serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), triptanen, MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kan een serotoninesyndroom veroorzaken, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- *Andere opioïde derivaten* (waaronder antitussiva en substitutietherapie: hoger risico op ademhalingsdepressie, die in geval van overdosering fataal kan zijn).
- *Andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken*, zoals andere opioïde derivaten (met inbegrip van antitussiva en substitutietherapie), andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 7 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraalwerkende antihypertensiva, thalidomide en baclofen. Die geneesmiddelen kunnen een verergering van de centrale depressie teweegbrengen. Door het effect op de alertheid kunnen rijden met een voertuig en machines gebruiken gevaarlijk worden.

- Gelijktijdig gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- Sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen: Het gelijktijdig gebruik van opiaten met sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).
- Indien medisch aangewezen, moet periodiek de protrombinetijd worden gecontroleerd als Tramadol/Paracetamol Krka en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend omwille van meldingen van een verhoogde INR.
- In een beperkt aantal studies verhoogde pre- of postoperatief gebruik van de anti-emetische 5-HT<sub>3</sub>- antagonist *ondansetron* de nood aan tramadol 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 Krka een vaste combinatie van werkzame stoffen is die tramadol omvat, mag ze tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt.

##### *Gegevens over paracetamol:*

Onderzoeken bij dieren zijn onvoldoende om te kunnen concluderen dat er sprake is van voortplantingstoxiciteit. 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.

##### *Gegevens over tramadol:*

Er zijn onvoldoende gegevens 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 Krka een vaste combinatie is van actieve stoffen waaronder tramadol, mag het product niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met Tramadol/Paracetamol Krka. Stopzetting van borstvoeding is over het algemeen niet nodig na een enkele dosis Tramadol/Paracetamol Krka.

##### *Gegevens over paracetamol:*

Paracetamol wordt in de moedermelk uitgescheiden, maar niet in klinisch significante hoeveelheden.

##### *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

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 8 of 17
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 gegevens suggereren geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid.

Dierproeven toonden geen effect van tramadol aan op de vruchtbaarheid. Geen fertiliteitsstudie is uitgevoerd met een combinatie van tramadol en paracetamol.

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

Tramadol kan sufheid of duizeligheid veroorzaken en die kunnen nog toenemen door alcohol of andere stoffen die het CZS onderdrukken. In voorkomend geval mag de patiënt niet rijden of machines gebruiken.

#### **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.

- De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- vaak ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- soms ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ )
- zelden ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ )
- zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ )
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie:

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						Hypoglykemie
Psychische stoornissen		Verwardheid, stemmingsveranderingen (angst, zenuwachtigheid, euforie), slaapstoornissen	Depressie, hallucinaties, nachtmerries	delirium, afhankelijkheid van het geneesmiddel	Misbruik <sup>1</sup>	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid	Hoofdpijn, bevingen	Onwillekeurige spiercontracties, paresthesie, amnesie	Ataxie, epilepsieaanvallen, syncope, spreeksto		

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

				ornissen		
Oogaandoeningen				Wazig zicht, miosis, mydriasis		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus			
Hartaandoeningen			Hartkloppingen , tachycardie, aritmie			
Bloedvataandoeningen			Hypertensie, warmteopwellingen			
Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspnoe			
Maag- darmstelsel-aandoeningen	Nausea	Braken, constipatie, droge mond, diarree, buikpijn, dyspepsie, flatulentie	Dysfagie, melena.			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Zweten, jeuk	Huidreacties (bijv. huiduitslag, urticaria).			
Nier- en urinewegaandoeningen			Albuminurie, mictiestoornissen (dysurie, urineretentie).			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Rillingen, pijn in de borstkas			
Onderzoeken			Verhoogde spiegels van de levertransaminasen			

<sup>1</sup>gemeld tijdens post marketing observaties.

#### Geneesmiddelfafhankelijkheid

Herhaaldelijk gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doseringen. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, dosering en duur van de opioïdenbehandeling (zie rubriek 4.4).

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 10 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 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 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.
- Zenuwstelselaandoeningen: Niet bekend: Serotoninesyndroom.
- 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, paresthesie, oorsuizingen en ongewone CNS symptomen.
- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: frequentie niet bekend: hik.

#### *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 zijn ernstige huidreacties gemeld.
- Metabolisme- en voedingsstoornissen: Niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens); 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 11 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### 4.9 Overdosering

Tramadol/Paracetamol Krka 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. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

##### Symptomen van overdosering van tramadol

In principe zijn bij een intoxicatie met tramadol symptomen te verwachten die gelijken op die van andere centraalwerkende pijnstillers (opiaten). Die omvatten vooral miose, 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 hartritimestoornissen en pancreatitis gerapporteerd.

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen die 7,5 tot 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 worden aangevraagd 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 irritatie (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 minimaal uit het bloed geëlimineerd door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is een behandeling met hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt voor ontgiftiging bij een acute intoxicatie met tramadol/paracetamol.

Onmiddellijke behandeling van een overdosering van paracetamol is essentieel. Ook als er geen significante vroege symptomen zijn, moeten de patiënten dringend naar een ziekenhuis worden

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 12 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 paracetamoloverdoseringsnomogram). Toediening van methionine per os of 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: Analgetica, opiaten in combinatie met niet-opioïde analgetica; tramadol en paracetamol, ATC-code: N02AJ13.

#### *Analgetica*

Tramadol is een opioïde pijnstillers, die inwerkt op het centrale zenuwstelsel. Tramadol is een zuivere, nieselectieve agonist van de  $\mu$ ,  $\delta$ , en de  $\kappa$ -opiatreceptoren met een hogere affiniteit voor de  $\mu$ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot zijn pijnstillende effect, zijn remming van de neuronale heropname van noradrenaline en een sterkere afgifte van serotonine. Tramadol heeft een hoeststillend effect. In tegenstelling tot morfine onderdrukt tramadol in een brede waaier 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 morfine.

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

Tramadol/Paracetamol Krka wordt gepositioneerd als een niveau II-pijnstillers in de pijnschaal van de WGO en moet dienovereenkomstig worden gebruikt zoals aangegeven 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  $\mu$ g/ml (paracetamol) bereikt na 1,8 uur [(+)-tramadol/(-)-tramadol] en 0,9 uur (paracetamol). De gemiddelde halfwaardetijden  $t_{1/2}$  zijn 5,1/4,7 uur [(+)-tramadol/(-)-tramadol] en 2,5 uur (paracetamol).

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

In farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers werden na eenmalige en herhaalde orale toediening van de vaste dosis tramadol/paracetamol combinatie 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 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 met voedsel heeft geen significant effect op de piekplasmaconcentraties of op de mate van absorptie van tramadol of paracetamol; Tramadol/Paracetamol Krka mag dan ook worden toegediend ongeacht het uur van de maaltijden.

#### Biotransformatie

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

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

#### Metabolisme

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 plasmaeliminatiehalfwaardetijd van M1 is 7 uur. De metaboliet M1 heeft pijnstillende eigenschappen en is krachtiger dan het moedermolecuul. De plasmaconcentraties van M1 zijn meerdere malen lager dan die van tramadol en het is onwaarschijnlijk dat de bijdrage tot 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 actieve intermediaire verbinding (N-acetylbenzochinonimine), die in normale gebruiksomstandigheden snel wordt ontgiftigd door gereduceerd glutathion en in de urine wordt geëxcreteerd 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 eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol is ongeveer 2 tot 3 uur bij volwassenen, is korter bij kinderen en iets langer bij pasgeborenen en patiënten met cirrose. Paracetamol wordt hoofdzakelijk geëxcreteerd door dosisafhankelijke vorming van glucuroniden en sulfaten. Paracetamol wordt voor

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

minder dan 9% in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. Bij nierinsufficiëntie neemt de halfwaardetijd van beide verbindingen toe.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele studies die gebruik maken van de momenteel aanvaarde normen voor de beoordeling van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling zijn niet beschikbaar.

Er werd geen preklinisch veiligheidsonderzoek verricht met de vaste combinatie (tramadol en paracetamol) om haar 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 de behandeling.

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 standaardmutageniciteitstests 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 verbening en de neonatale sterfte in samenhang met toxiciteit voor de moederdieren. De reproductieve vruchtbaarheid en de ontwikkeling van de jongen werden niet beïnvloed. *Tramadol* gaat door de placenta. Mannelijke noch vrouwelijke vruchtbaarheid werd beïnvloed.

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.

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

#### Tabletkern:

Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 15 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Microkristallijne cellulose (E460)  
Magnesiumstearaat (E470b)

**Filmomhulling:**

Hypromellose (E464)  
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**

Blisterverpakking (PVC/PVDC witte folie, aluminium folie): 2 filmomhulde tabletten (blisterverpakkingen van 2 tabletten) of 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 en 100 filmomhulde tabletten (blisterverpakkingen van 10 tabletten), in een doosje.  
Kindveilige blisterverpakking (PVC/PVDC witte folie, papier/aluminium folie): 2 filmomhulde tabletten (blisterverpakkingen met 2 tabletten) of 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 en 100 filmomhulde tabletten (blisterverpakkingen met 10 tabletten), in een doosje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

BE471733

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/03/2015

PI_Text086221 2	- Updated:	Page 16 of 17
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Datum van verlening van de vergunning: 07/08/2019

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

Datum van goedkeuring: 02/2026