

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tramadol/Paracetamol Sandoz 37,5 mg/325 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ovale tablet met een breuklijn (15 x 6,5 mm).

De breuklijn dient niet om de tablet te breken.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Tramadol/Paracetamol Sandoz tabletten zijn geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige pijn.

Het gebruik van Tramadol/Paracetamol Sandoz dient te worden beperkt tot patiënten met matige tot ernstige pijn, welke naar het oordeel van een arts moet worden behandeld met een combinatie van tramadol en paracetamol (zie ook rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Het gebruik van Tramadol/Paracetamol Sandoz dient te worden beperkt tot patiënten met matige tot ernstige pijn, welke naar het oordeel van een arts moet worden behandeld met een combinatie van tramadol en paracetamol.

De dosis dient te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt. In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen. De totale dosis van 8 tabletten (equivalent aan 300 mg tramadolhydrochloride en 2600 mg paracetamol) per dag mag niet worden overschreden. Het doseringsinterval mag niet minder dan zes uur bedragen.

#### *Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)*

Het is aan te bevelen om te beginnen met een dosis van twee tabletten Tramadol/Paracetamol Sandoz 37,5 mg/325 mg. De dosering kan naar behoefte worden verhoogd maar mag niet hoger zijn dan 8 tabletten (gelijk aan 300 mg tramadolhydrochloride en 2600 mg paracetamol) per dag. Het doseringsinterval moet minimaal 6 uur zijn.

Tramadol/paracetamol mag in geen geval langer dan absoluut noodzakelijk worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4). Indien, gezien de aard en ernst van de aandoening, een chronische pijnbehandeling met tramadol/paracetamol noodzakelijk is, dient zorgvuldig en regelmatig te worden nagegaan (met onderbrekingen in de behandeling, waar mogelijk) of, en in hoeverre, een verdere behandeling noodzakelijk is.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van tramadol/paracetamol bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Behandeling van deze patiëntengroep met dit middel wordt derhalve afgeraden.

### *Ouderen*

In de regel is een aanpassing van de dosis bij oudere patiënten (tot 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij oudere patiënten boven de leeftijd van 75 jaar kan de uitscheiding vertraagd zijn. In dat geval dient het doseringsinterval te worden verlengd aan de hand van de behoefte van de patiënt.

### *Nierinsufficiëntie/dialyse*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig worden overwogen afhankelijk van de behoeften van de patiënt.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid 10-50 ml/min) moet de dosis paracetamol worden verlaagd (maximale dagdosis 2000 mg).

### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is de eliminatie van tramadol vertraagd. Bij deze patiënten moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig worden overwogen afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Als gevolg van de aanwezigheid van paracetamol mag Tramadol/Paracetamol Sandoz niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis of het syndroom van Gilbert moet de dosis paracetamol worden verlaagd of het doseringsinterval worden verlengd.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt, met voldoende vloeistof. Ze mogen niet worden verdeeld, gekauwd of fijngemaakt.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute vergiftiging met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen.
- Tramadol/Paracetamol Sandoz mag niet worden gegeven aan patiënten die worden behandeld met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of binnen twee weken na het beëindigen van een dergelijke behandeling (zie rubriek 4.5).
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Epilepsie die niet door middel van behandeling onder controle is of wordt gehouden (zie rubriek 4.4)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Waarschuwingen

- Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder - de maximale dosering van 8 tabletten Tramadol/Paracetamol Sandoz 37,5 mg/325 mg per dag mag niet worden overschreden (equivalent aan 300 mg tramadolhydrochloride en 2600 mg paracetamol). Om onbedoelde overdosering te voorkomen, moet patiënten worden verteld dat ze niet meer dan de aanbevolen dosering moeten nemen en niet zonder advies van een arts gelijktijdig andere geneesmiddelen moeten gebruiken met paracetamol (inclusief vrij verkrijgbare geneesmiddelen) of tramadolhydrochloride.
- Gebruik van tramadol/paracetamol wordt afgeraden bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min).

- Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis dient Tramadol/Paracetamol Sandoz niet te worden gebruikt (zie rubriek 4.3). De risico's van overdosering van paracetamol zijn groter bij patiënten met niet-cirrotisch alcoholisch leverlijden. In geval van een matige leverfunctiestoornis moet verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig worden overwogen.
- Gebruik van tramadol/paracetamol wordt afgeraden bij ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Tramadol is niet geschikt als vervangend middel bij opioïdafhankelijkheid. Hoewel tramadol een opioïdagonist is, kan het de ontwenningverschijnselen van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met tramadol en gevoelig zijn voor epileptische aanvallen of geneesmiddelen innemen die de drempel voor epileptische aanvallen verlagen, in het bijzonder selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraal werkende analgetica of lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten bij wie de epilepsie met een behandeling onder controle is of patiënten die gevoelig zijn voor epileptische aanvallen dienen alleen met tramadol/paracetamol te worden behandeld als daar dringende redenen toe zijn.
- Convulsies zijn gemeld bij patiënten die de aanbevolen dosering tramadol gebruikten. Bij doseringen van tramadol boven de aanbevolen maximale dosering kan dit risico verhoogd zijn.
- Gelijktijdig gebruik van opioïdagonisten/-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

#### Voorzorgen bij gebruik

Er kan zich tolerantie en lichamelijke en/of psychische afhankelijkheid ontwikkelen, zelfs bij therapeutische doses. De klinische noodzaak van de analgetische behandeling moet regelmatig opnieuw worden beoordeeld (zie rubriek 4.2). Opioïdafhankelijke patiënten en patiënten die bekend zijn met geneesmiddelen-/drugsmisbruik of geneesmiddelen-/drugsafhankelijkheid, dienen alleen een korte tijd en onder medisch toezicht te worden behandeld.

Tramadol/paracetamol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een schedeltrauma, bij patiënten die gevoelig zijn voor epileptische aanvallen, bij patiënten met een galwegaandoening, in shocktoestand, in een toestand van veranderd bewustzijn om onbekende redenen, met problemen waarbij het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie is aangedaan of met een verhoogde intracraniale druk.

Een overdosis van paracetamol kan bij sommige patiënten hepatotoxisch zijn.

Er kunnen onthoudingsverschijnselen optreden die overeenkomen met de symptomen die optreden bij de onthouding van opiaten, zelfs bij therapeutische doses en een korte behandeling (zie rubriek 4.8). Onthoudingsverschijnselen kunnen voorkomen door de dosis af te bouwen wanneer de behandeling wordt gestaakt, in het bijzonder na langdurige behandelingsperioden. Er is zelden melding gemaakt van gevallen van afhankelijkheid en misbruik (zie rubriek 4.8).

In één onderzoek is er melding gemaakt van een grotere kans op intraoperatieve 'awareness' bij gebruik van tramadol met enfluraan en distikstofmonoxide tijdens algehele anesthesie. Gebruik van tramadol tijdens een beperkte anesthesiediepte dient te worden vermeden totdat hierover meer informatie beschikbaar is.

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

### Tramadol

*Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik met:*

#### **Niet-selectieve MAO-remmers**

Risico van het serotonerge syndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, beven, verwarde toestand, zelfs coma.

#### **Selectieve MAO-A-remmers**

Extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers

Risico van het serotonerge syndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, beven, verwarde toestand, zelfs coma.

### **Selectieve MAO-B-remmers**

Symptomen van centrale excitatie vergelijkbaar met het serotonerge syndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, beven, verwarde toestand, zelfs coma.

Bij recente behandeling met MAO-remmers dient twee weken te worden gewacht voordat met behandeling met tramadol wordt begonnen.

*Negatief advies voor gelijktijdig gebruik met:*

### **Alcohol**

Alcohol versterkt het sedatieve effect van opioïde analgetica.

Door dit effect op de alertheid kan het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk zijn.

Consumptie van alcoholische dranken en geneesmiddelen die alcohol bevatten, moet worden vermeden.

### **Carbamazepine en andere enzyminductoren**

Risico van verminderde werkzaamheid en een kortere werkingsduur door de lagere plasmaconcentratie van tramadol.

### **Opioïdagonisten/-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine)**

Vermindering van het analgetische effect vanwege het effect van competitieve blokkade van de receptor, met het risico van het optreden van een onthoudingssyndroom.

*Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden:*

Tramadol kan convulsies veroorzaken en het potentieel verhogen dat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en geneesmiddelen die de drempel voor epileptische aanvallen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) convulsies veroorzaken.

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en **serotonerge geneesmiddelen**, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrineheropnameremmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine, kan leiden tot serotoninetoxiciteit.

Een serotoninesyndroom is waarschijnlijk wanneer een van de volgende symptomen waargenomen wordt:

- spontane clonus
- induceerbare of oculaire clonus met agitatie of diaforese
- tremor en hyperreflexie
- hypertonie en lichaamstemperatuur > 38°C en induceerbare of oculaire clonus

Stopzetting van de serotonerge geneesmiddelen leidt gewoonlijk tot een snelle verbetering. De behandeling hangt af van het type en de ernst van de symptomen.

### **Andere opioïde middelen (inclusief hoeststillende geneesmiddelen en substitutiebehandelingen), barbituraten en benzodiazepinen.**

Hoger risico van ademhalingsdepressie die fataal kan zijn bij gevallen van overdosering.

### **Andere centraal dempende stoffen, zoals opioïde middelen (inclusief hoeststillende geneesmiddelen en substitutiebehandelingen), barbituraten en benzodiazepinen, andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, antipsychotica, centraal werkende antihypertensiva, thalidomide en baclofen.**

Deze geneesmiddelen kunnen de centrale demping versterken. Door dit effect op de alertheid kan het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk zijn.

Indien medisch aangewezen, moet de protrombinetijd periodiek worden gecontroleerd vanwege meldingen van een verhoogde INR wanneer tramadol/paracetamol en warfarine gelijktijdig worden toegediend.

In een beperkt aantal onderzoeken moest bij patiënten met postoperatieve pijn de dosering van tramadol worden verhoogd bij pre- of postoperatieve toediening van de anti-emetische 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist ondansetron.

#### Paracetamol

Indien medisch aangewezen, moet periodiek de protrombintijd worden gecontroleerd vanwege meldingen van een verhoogde INR, wanneer tramadol/paracetamol en warfarine gelijktijdig worden toegediend

De absorptiesnelheid van paracetamol kan worden verhoogd door metoclopramide of domperidon en verlaagd door cholestyramine. Colestyramine mag niet binnen één uur na toediening van paracetamol worden gegeven om het maximale analgetische effect te bereiken.

Isoniazide beïnvloedt de farmacokinetiek van paracetamol met mogelijke versterking van de levertoxiciteit.

Probenecide remt de binding van paracetamol aan glucuronzuur, waardoor de klaring van paracetamol met ongeveer een factor 2 afneemt. Bij patiënten die gelijktijdig probenecide nemen, dient de dosis paracetamol te worden verlaagd.

Bij gebruik van stoffen die leverenzymen induceren, zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kan de hepatotoxiciteit van paracetamol verergeren als gevolg van toegenomen en snellere vorming van toxische metabolieten. Er dient daarom voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van enzyminducerende stoffen.

Paracetamol kan de farmacokinetiek van chlooramfenicol beïnvloeden. Monitoring van de plasmaconcentraties chlooramfenicol wordt aanbevolen als paracetamol wordt gecombineerd met chlooramfenicol-injecties.

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

### Zwangerschap

Omdat Tramadol/Paracetamol Sandoz een combinatiepreparaat is met tramadol als een van de werkzame stoffen, mag dit preparaat niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### *Gegevens voor paracetamol*

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duidt erop dat paracetamol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is. Het moet echter gedurende een zo kort mogelijke periode in de laagste werkzame dosis en met de laagst mogelijke frequentie worden gebruikt.

### *Gegevens voor tramadol*

Tramadol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de veiligheid van tramadol bij zwangere vrouwen te beoordelen. Tramadol toegediend vóór of tijdens de bevalling heeft geen invloed op de contractiliteit van de uterus. Bij neonaten kan tramadol verandering in de ademhalingsfrequentie veroorzaken die doorgaans niet klinisch relevant zijn. Langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan na de geboorte leiden tot onthoudingssymptomen bij de pasgeborene.

### Borstvoeding

Omdat Tramadol/Paracetamol Sandoz een combinatiepreparaat is met tramadol als een van de werkzame stoffen, mag dit preparaat niet tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt.

### *Gegevens voor paracetamol*

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk maar niet in een klinisch relevante hoeveelheid. Op grond van de beschikbare gepubliceerde gegevens is er geen contra-indicatie voor het geven van

borstvoeding door vrouwen die geneesmiddelen die uitsluitend paracetamol bevatten.

#### *Gegevens voor 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

Gegevens van post-marketing surveillance wijzen niet op een effect van tramadol op de vruchtbaarheid. In Experimenteel onderzoek bij dieren heeft geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid aangetoond. Er is geen onderzoek met betrekking tot de vruchtbaarheid uitgevoerd met het combinatiepreparaat van tramadol en paracetamol.

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

Tramadol kan sufheid of duizeligheid veroorzaken. Dit kan worden versterkt door alcohol of andere middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Indien dit het geval is, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

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

Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen voorgesteld in volgorde van afnemende ernst.

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>						Hypoglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>		Verwardheid, stemmingswisselingen (angst, zenuwachtigheid, euforie), slaapproblemen	Depressie, hallucinaties, nachtmerries	Delirium, geneesmiddel afhankelijkheid	Misbruik	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid, slaperigheid	Hoofdpijn, beven	Onwillekeurige spiercontracties, paresthesie, amnesie	Ataxie, convulsies, syncope, spraakstoornissen		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Oogaan- doeningen				Wazig zien, miose, mydriase		
Evenwichts- orgaan- en ooraan- doeningen			Tinnitus			
Hartaan- doeningen			Palpitaties, tachycardie, ritme- stoornissen			
Bloedvataan- doeningen			Hypertensie, opvliegers			
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Dyspneu			
Maagdarmstel selaandoening en	Misselijk- heid	Braken, obstipatie, droge mond, diarree, buikpijn, dyspepsie, winderigheid	Dysfagie, melaena			
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Hyperhidrose, pruritus	Huidreacties (bv. huiduitslag, netelroos)			
Nier- en urine- aandoeningen			Albuminurie, mictiestoornis- sen (dysurie en urineretentie)			
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen			Rillingen, thoracale pijn			
Onderzoeken			Transaminasen verhoogd			

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

#### Tramadol

- Posturale hypotensie, bradycardie, collaps.
- Post-marketing surveillance van tramadol heeft zeldzame veranderingen van het warfarine-effect aan het licht gebracht, waaronder verlenging van de protrombinetijd.
- Zelden: allergische reacties met respiratoire symptomen (bijv. dyspneu, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.
- Zelden: eetlustveranderingen, spierslape en ademhalingsdepressie.



Na toediening van tramadol kunnen zich psychische bijwerkingen voordoen, die individueel kunnen variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van de persoonlijkheid en duur van de medicatie). Deze bijwerkingen zijn onder meerstemmingswisselingen (gewoonlijk euforische gemoedstoestand, incidenteel dysforie), veranderingen in het activiteitsniveau (gewoonlijk verlaagd, soms verhoogd) en veranderingen in het cognitieve en zintuiglijke vermogen (bijv. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen).

Er is melding gemaakt van verslechtering van astma maar er is geen causaal verband vastgesteld.

Er kunnen symptomen van geneesmiddelenonthoudingsyndroom optreden, die overeenkomen met de symptomen die optreden bij onthouding van opiaten, zoals onrust, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Andere symptomen die zeer zelden zijn gezien als de behandeling met tramadol plotseling wordt gestaakt, zijn onder meer paniekaanvallen, hevige angst, hallucinaties, paresthesie, tinnitus en ongewone CZS-symptomen.

#### Paracetamol

Er doen zich bij paracetamol maar zelden bijwerkingen voor, maar overgevoeligheid kan optreden, waaronder huiduitslag.

Er is melding gemaakt van bloeddyscrasieën, waaronder trombocytopenie en agranulocytose, maar deze waren niet noodzakelijkerwijs oorzakelijk gerelateerd aan paracetamol.

Er zijn verschillende meldingen die erop wijzen dat paracetamol kan leiden tot hypoprotrombinemie wanneer het wordt toegediend met cumarinederivaten. In andere studies was er geen verandering in de protrombinetijd.

Zeer zelden werden ernstige huidreacties 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

Voor België	Voor Luxemburg
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: <a href="http://www.fagg.be">www.fagg.be</a> e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a>	Direction de la Santé <a href="http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html">http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html</a> Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine Nancy (F) <a href="http://crpv.chu-nancy.fr">http://crpv.chu-nancy.fr</a>

## **4.9 Overdosering**

Tramadol/Paracetamol Sandoz is een vaste combinatie van twee werkzame stoffen. Bij overdosering kan het gaan om symptomen en verschijnselen van toxiciteit van tramadol, van paracetamol of van deze beide werkzame stoffen.

#### Symptomen van overdosering met tramadol

In principe zijn er bij intoxicatie met tramadol symptomen te verwachten die ook voorkomen bij overdosering met andere centraal werkende analgetica (opioïden). Deze symptomen betreffen in het bijzonder miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen waaronder ook coma, convulsies en ademhalingsdepressie die tot ademhalingsstilstand kan leiden.

#### - Symptomen van overdosering met paracetamol

Een overdosering met paracetamol is bijzonder ernstig bij jonge kinderen. Symptomen van overdosering met paracetamol in de eerste 24 uur zijn bleekheid, misselijkheid, braken, gebrek aan eetlust en buikpijn. Leverbeschadiging kan zich 12 tot 48 uur na inname manifesteren. Er kunnen afwijkingen in de glucosestofwisseling en metabole acidose optreden. Bij ernstige intoxicatie kan leverfalen overgaan in encefalopathie, coma en overlijden. Acute nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich zelfs bij afwezigheid van ernstige leverbeschadiging ontwikkelen. Hartritme stoornissen en pancreatitis zijn gemeld.

Bij volwassenen kan zich leverbeschadiging voordoen bij inname van 7,5-10 g paracetamol of meer. Er wordt verondersteld dat excessieve hoeveelheden van een toxische metaboliet (doorgaans bij een normale doses van paracetamol afdoende gedetoxificeerd door glutathion) zich irreversibel binden aan leverweefsel.

#### Spoedbehandeling

- Onmiddellijk overbrengen naar een gespecialiseerde afdeling.
- De respiratoire en circulatoire functies behouden.
- Voordat er met de behandeling wordt begonnen, moet zo snel mogelijk na de overdosering een bloedmonster worden afgenomen om de plasmaconcentratie van paracetamol en tramadol te bepalen en om leverfunctietests uit te voeren.
- Leverfuncties testen aan het begin (van de overdosering) en daarna om de 24 uur. Doorgaans wordt een toename van de leverenzymen (ASAT, ALAT) gezien. Deze waarden zijn na een of twee weken weer genormaliseerd.
- De maag ledigen door de patiënt te laten braken. Dit kan door opwekking van de braakreflex (wanneer de patiënt bij bewustzijn is) of door maagspoeling.
- Ondersteunende maatregelen, zoals het doorgankelijk houden van de luchtwegen en handhaving van de cardiovasculaire functie, moeten worden ingesteld; naloxon moet worden gebruikt om de ademhalingsdepressie op te heffen; convulsies kunnen onder controle worden gebracht met diazepam.
- Tramadol wordt slechts minimaal uit het serum verwijderd door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is bij een acute intoxicatie met tramadol/paracetamol een behandeling met hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt als detoxificatie.

Onmiddellijke behandeling is essentieel bij de behandeling van paracetamoloverdosering. Ondanks afwezigheid van aanmerkelijke vroege symptomen dienen patiënten met spoed naar het ziekenhuis te worden verwezen voor directe medische zorg. Bij iedere volwassene of adolescent die in de voorafgaande 4 uur ongeveer 7,5 g paracetamol of meer heeft ingenomen en bij ieder kind dat in de voorafgaande 4 uur  $\geq 150$  mg/kg paracetamol heeft ingenomen, moet een maagspoeling worden uitgevoerd.

De concentratie van paracetamol in het bloed dient niet later dan 4 uur na de overdosering te worden gemeten om het risico van eventuele leverbeschadiging te bepalen (door gebruik te maken van het nomogram voor paracetamoloverdosering).

Het kan nodig zijn oraal methionine of intraveneus N-acetylcysteïne (NAC) toe te dienen, wat tot minstens 48 uur na de overdosering een gunstig effect kan hebben. Intraveneuze toediening van NAC geeft het beste resultaat wanneer er binnen 8 uur na de inname van de overdosis mee wordt begonnen. Toch moet NAC nog steeds worden gegeven, ook al zijn er bij de presentatie meer dan 8 uur verstreken na de overdosering, en moet het volledige behandelingschema worden gevolgd. Bij vermoeden van een zeer hoge overdosis dient de behandeling met NAC onmiddellijk te beginnen. Algemene ondersteunende maatregelen moeten beschikbaar zijn.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Tramadol is een opioïde analgeticum met een werking op het centrale zenuwstelsel. Tramadol is een zuivere niet-selectieve agonist van de  $\mu$ -,  $\delta$ - en  $\kappa$ -opioïdreceptor met een grotere affiniteit voor de  $\mu$ -receptor. Andere mechanismen die bijdragen aan het analgetisch effect van het middel, zijn remming van de neuronale heropname van noradrenaline en stimulering van de serotonineafgifte. Tramadol heeft een hoestdempend effect. In tegenstelling tot morfine sterk uiteenlopende analgetische doses van tramadol geen ademhalingsdepressie. Ook wordt de gastro-intestinale motiliteit niet gewijzigd. De cardiovasculaire effecten zijn over het algemeen gering. Men schat de sterkte van tramadol op één tiende tot één zesde van de sterkte van morfine.

Het precieze mechanisme van de analgetische eigenschappen van paracetamol is onbekend en kunnen zowel perifere als centrale effecten omvatten.

Tramadol/paracetamol behoort tot de analgetica van stap 2 van de pijnladder van de WHO en moet als zodanig door de arts worden gebruikt.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

In farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd er na enkelvoudige en herhaalde orale toediening van tramadol/paracetamol geen klinisch significante verandering van de farmacokinetische parameters van elke werkzame stof waargenomen in vergelijking met de farmacokinetische parameters bij gebruik van elk van de werkzame stoffen afzonderlijk.

#### Absorptie

Tramadol in racemische vorm wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis van 100 mg is ongeveer 75%. Na herhaalde toediening is de biologische beschikbaarheid hoger en bereikt ongeveer 90%.

Na orale toediening van tramadol/paracetamol verloopt de absorptie van paracetamol snel en vrijwel volledig en vindt hoofdzakelijk plaats in de dunne darm. De maximale plasmaconcentratie van paracetamol wordt bereikt na één uur en verandert niet door gelijktijdige toediening van tramadol.

Orale toediening van tramadol/paracetamol met voedsel heeft geen relevant effect op de maximale plasmaconcentratie of de mate waarin tramadol dan wel paracetamol wordt geabsorbeerd zodat Tramadol/Paracetamol Sandoz onafhankelijk van maaltijden kan worden ingenomen.

#### Distributie

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

Paracetamol wordt breed verdeeld over alle lichaamsweefsels, behalve het vetweefsel. Het schijnbare distributievolume van het middel is 0,9 l/kg. Een relatief klein deel (~20%) van paracetamol is gebonden aan plasma-eiwitten.

#### Biotransformatie

Tramadol wordt na orale toediening uitgebreid gemetaboliseerd. Ongeveer 30% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als onveranderde stof, terwijl 60% van de dosis wordt uitgescheiden als metabolieten.

Tramadol wordt via O-demethylering (gekatalyseerd door het enzym CYP2D6) gemetaboliseerd tot de metaboliet M1 en via N-demethylering (gekatalyseerd door CYP3A) tot de metaboliet M2. M1 wordt verder gemetaboliseerd via N-demethylering en door conjugatie met glucuronzuur. De plasma-eliminatiehalveringstijd van M1 is 7 uur. De metaboliet M1 heeft analgetische eigenschappen en een sterkere werking dan het oorspronkelijke middel. De plasmaconcentratie van M1 is een stuk lager dan die van tramadol en het is onwaarschijnlijk dat de bijdrage aan het klinisch effect verandert bij meervoudige toediening.

Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke routes: glucuronidering en sulfatering. De laatste route is snel verzadigd bij doses boven de therapeutische doses. Een kleine fractie (minder dan 4%) wordt door cytochroom P450 gemetaboliseerd tot een werkzaam tussenproduct (N-acetyl-p-benzochinonimine) dat onder normale omstandigheden snel wordt gedetoxificeerd door gereduceerd glutathion en na conjugatie tot cysteïne en mercaptuurzuur in de urine wordt uitgescheiden. Bij een zeer hoge overdosis is de hoeveelheid van deze metaboliet echter verhoogd.

#### Eliminatie

Tramadol en de metabolieten van tramadol worden hoofdzakelijk geëlimineerd via de nieren. De halfwaardetijd van paracetamol is ongeveer 2 tot 3 uur bij volwassenen. De halfwaardetijd is korter bij kinderen en iets langer bij de pasgeborene en bij patiënten met levercirrose. Paracetamol wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via dosisafhankelijke vorming van conjugaatverbindingen door glucuronidering en sulfatering. Minder dan 9% van paracetamol wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij nierinsufficiëntie is de halfwaardetijd van beide verbindingen verlengd.

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

#### Tramadol/paracetamol

Er is geen preklinisch onderzoek uitgevoerd met het combinatiepreparaat (vaste combinatie van tramadol en paracetamol) om de carcinogene of mutagene effecten of effecten op de vruchtbaarheid te beoordelen. Bij de nakomelingen van ratten die oraal werden behandeld met het combinatiepreparaat tramadol/paracetamol is geen teratogeen effect geconstateerd dat aan het geneesmiddel kan worden toegeschreven.

Het is gebleken dat het combinatiepreparaat tramadol/paracetamol embryotoxisch en foetotoxisch is bij de rat bij een maternotoxische dosis (50/434 mg/kg tramadolhydrochloride/paracetamol), d.w.z. 8,3 keer de maximale therapeutische dosis bij de mens. Bij deze dosis is geen teratogeen effect geconstateerd. De toxiciteit voor het embryo en de foetus manifesteert zich in een lager foetaal gewicht en een toename van het aantal boventallige ribben. Lagere doses met een minder ernstig maternotoxisch effect (10/87 en 25/217 mg/kg tramadolhydrochloride/paracetamol) hadden geen toxische effecten bij het embryo of de foetus tot gevolg.

#### Tramadol

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

De resultaten van carcinogeniteitstesten wijzen niet op een mogelijk risico van tramadol voor de mens.

Bij experimenteel onderzoek bij dieren met tramadol bleek er bij zeer hoge doses sprake van effecten op de orgaanontwikkeling, ossificatie en neonatale mortaliteit, geassocieerd met maternotoxiciteit. Er bleek geen sprake van een nadelige invloed op de vruchtbaarheid, het voortplantingsvermogen en de ontwikkeling van de nakomelingen. Tramadol passeert de placenta. De vruchtbaarheid van mannetjes- en wijfjesdieren werd niet beïnvloed.

#### Paracetamol

Uit uitgebreide onderzoeken bleken er geen aanwijzingen voor een relevant genotoxisch risico van paracetamol bij therapeutische (d.w.z. niet-toxische) doses.

Langlopende onderzoeken bij ratten en muizen leverden geen aanwijzingen op voor relevante tumorigene effecten bij niet-hepatotoxische doses van paracetamol.

Experimenteel onderzoek bij dieren

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Povidon K 29/32

Magnesiumstearaat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Gepregelatineerd maïszetmeel

### **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 Sandoz tabletten zijn verpakt in aluminium/polyethyleen strips of aluminium/PVC-PVDC blisterverpakkingen.

Tramadol/Paracetamol Sandoz 37,5 mg/325 mg tabletten: verpakkingen van 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 en 100 tabletten.

(De verpakkingsgrootte 100 is beperkt voor gebruik in ziekenhuizen.)

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**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Strips: BE489760

Blisterverpakking: BE489751

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

10/2015

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

Goedkeuring datum: 05/2017