

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Perzikkleurige, capsulevormige, filmomhulde tablet met de opdruk "T37.5" op één zijde en "A325" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tramadol/Paracetamol Teva tabletten is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige pijn.

Het gebruik van tramadol/paracetamol moet beperkt worden tot patiënten met matige tot ernstige pijn waarvoor een combinatie van tramadol en paracetamol nodig wordt geacht (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het gebruik van tramadol/paracetamol moet beperkt worden tot patiënten met matige tot ernstige pijn waarvoor een combinatie van tramadol en paracetamol nodig wordt geacht.

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe 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 inname mag niet minder dan 6 uur bedragen.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Een startdosis van twee tabletten tramadol/paracetamol wordt aanbevolen. Bijkomende dosissen kunnen zo nodig ingenomen worden maar het totaal aantal tabletten mag niet meer dan 8 tabletten (equivalent aan 300 mg tramadol en 2600 mg paracetamol) per dag bedragen.

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

Tramadol/paracetamol mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt noodzakelijk is (zie rubriek 4.4). Als herhaald gebruik of een langdurige behandeling met tramadol/paracetamol nodig is als gevolg van de aard en de ernst van de ziekte, is een nauwgezette, regelmatige monitoring vereist (met onderbrekingen in de behandeling, indien mogelijk) om te evalueren of een voortzetting van de behandeling noodzakelijk is.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tramadol/paracetamol bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. De behandeling wordt bijgevolg niet aanbevolen in deze populatie.

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis/dialyse

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

Leverinsufficiëntie

De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met 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).

Wegens de aanwezigheid van paracetamol wordt het gebruik van tramadol / paracetamol niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met tramadol/paracetamol wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met inbegrip van de duur van de behandeling en de behandeldoelen, en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te beoordelen, stopzetting te overwegen en indien nodig de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen.
- Tramadol/paracetamol mag niet toegediend worden aan patiënten die monoamineoxidase-inhibitoren krijgen of minder dan twee weken na stopzetting van deze geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Epilepsie die niet gecontroleerd is met 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 tramadol/paracetamol niet overschreden worden. Om ongewilde overdosering te voorkomen, moeten de patiënten de raad krijgen om de aanbevolen dosis niet te overschrijden en geen andere paracetamol- (inclusief vrij verkrijgbare) of tramadolhydrochloride-bevattende producten gelijktijdig te gebruiken zonder het advies van een arts.
- 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-oxoproline, wordt aanbevolen.
- In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min) wordt tramadol/paracetamol niet aanbevolen.
- Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag tramadol/paracetamol niet gebruikt worden (zie rubriek 4.3). De risico's van een overdosering met paracetamol zijn groter bij patiënten met een niet-cirrotische alcoholische leverziekte. In matige gevallen moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig in overweging worden genomen.
- In geval van ernstige respiratoire insufficiëntie wordt tramadol/paracetamol niet aanbevolen.

- Tramadol is niet geschikt als substituut voor opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïd-agonist is, kan tramadol de ontweningsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met tramadol en die gevoelig waren voor convulsies of die andere geneesmiddelen gebruikten die de convulsiedrempel kunnen verlagen, in het bijzonder selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraal werkende analgetica of lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die gecontroleerd zijn met een behandeling of patiënten die gevoelig zijn voor convulsies, mogen alleen met tramadol/paracetamol behandeld worden indien dit absoluut noodzakelijk is. Convulsies werden gemeld bij patiënten die tramadol kregen in de aanbevolen dosissen. Het risico kan verhoogd zijn als de dosis van tramadol hoger is dan de aanbevolen maximale dosislimiet.
- Het gelijktijdig gebruik van opioïd agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).
- Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen : Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.
- 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.
- 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.

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

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

Bij opioïd-afhankelijke patiënten en patiënten met een voorgeschiedenis van drugmisbruik of –afhankelijkheid, mag de behandeling alleen gedurende een korte periode en onder medisch toezicht worden gegeven.

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

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

Voorzorgen bij gebruik

Risico's gerelateerd aan gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen: Gelijktijdig gebruik van tramadol/paracetamol en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om tramadol/paracetamol gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet de laagste effectieve dosis van tramadol/paracetamol gebruikt worden, en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tramadol/paracetamol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een craniaal trauma, bij patiënten die gevoelig zijn voor convulsieve stoornissen, galwegaandoeningen, in een toestand van shock, in een toestand van veranderd bewustzijn om onbekende redenen, met problemen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, of met een verhoogde intracraniale druk.

Bij sommige patiënten kan paracetamol in geval van overdosering leiden tot levertoxiciteit.

Symptomen van onthoudingsverschijnselen, vergelijkbaar met de onthoudingsverschijnselen bij opiaten, kunnen voorkomen zelfs bij therapeutische doseringen en voor korte termijn behandeling (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt niet meer met Tramadol/paracetamol Teva hoeft te worden behandeld, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om onthoudingsverschijnselen te voorkomen, zeker na lange behandelingsperioden. Er werden zeldzame gevallen van afhankelijkheid en misbruik gemeld (zie rubriek 4.8).

In een studie werd gemeld dat het gebruik van tramadol tijdens algemene anesthesie met enfluraan en lachgas de intra-operatieve herinneringen bevorderde. Totdat verdere informatie beschikbaar is, moet het gebruik van tramadol tijdens lichte anesthesie vermeden worden.

Hulpstoffen

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd

- Niet-selectieve MAO-remmers
Risico op serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, bevingen, verwarde toestand, zelfs coma.
- Selectieve MAO-A-remmers

Extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers.

Risico op serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, hyperhidrose, bevingen, verwarde toestand, zelfs coma.

- Selectieve MAO-B remmers
Symptomen van centrale excitatie die suggestief zijn voor een serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, zweten, bevingen, verwarde toestand, zelfs coma.
In geval van een recente behandeling met MAO-remmers moet 2 weken gewacht worden voordat de behandeling met tramadol wordt gestart.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

- Alcohol
Alcohol verhoogt het sedatieve effect van opioïd-analgetica.
De invloed op de waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk maken.
Het gebruik van alcoholische dranken en alcoholbevattende geneesmiddelen moet vermeden worden.
- Carbamazepine en andere enzyminductoren
Risico op verminderde werkzaamheid en kortere werkingsduur als gevolg van verlaagde 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 ontweningsverschijnselen.

Het gelijktijdig gebruik moet in acht worden genomen

- Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine-heropname remmers (SNRIs), tricyclische antidepressiva, anti-psychotica en andere middelen die de aanvaldrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).
- Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonine heropnameremmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine heropname remmers (SNRIs), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Andere opioïdderivaten (inclusief antitussiva en substitutiebehandelingen)
Verhoogd risico op respiratoire depressie die fataal kan zijn in gevallen van overdosering.
- Andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken zoals andere opioïdderivaten (inclusief antitussiva en substitutiebehandelingen), gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline), andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende antihypertensiva, thalidomide en baclofen.

Deze geneesmiddelen kunnen de onderdrukking van het centraal zenuwstelsel versterken. De invloed op de waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk maken.

- Kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen
Het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het additief remmende effect op het CZS. De dosis van tramadol/paracetamol en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).
- Het gelijktijdige gebruik van tramadol/paracetamol met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- Indien medisch noodzakelijk, moet de protrombinetijd periodiek worden gecontroleerd als tramadol/paracetamol en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend. Dit gelet op meldingen van een verhoogde INR.
- In een beperkt aantal studies verhoogde de pre- of postoperatieve toediening van de anti-emetische 5-HT3 antagonist ondansetron de behoefte 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, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tramadol/paracetamol is een vaste combinatie van werkzame bestanddelen waaronder tramadol en mag daarom niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Gegevens in verband met paracetamol:

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

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen wijzen niet op malformatieve, of foetale / neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien.

Gegevens in verband met tramadol:

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de veiligheid van tramadol bij zwangere vrouwen te evalueren. Tramadol toegediend voor of tijdens de geboorte heeft geen invloed op de contractiliteit van de uterus. Bij pasgeborenen kan tramadol veranderingen in de ademhalingsfrequentie veroorzaken die doorgaans niet klinisch relevant zijn. Langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan leiden tot ontwenningverschijnselen bij de pasgeborene na de bevalling, als gevolg van gewenning.

Borstvoeding

Tramadol/paracetamol is een vaste combinatie van werkzame stoffen waaronder tramadol en mag daarom niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met tramadol/paracetamol. Stopzetting van borstvoeding is over het algemeen niet nodig na een enkele dosis tramadol/paracetamol.

Gegevens in verband met paracetamol:

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

Gegevens in verband met tramadol:

Ongeveer 0,1% van de dosis tramadol die de moeder inneemt, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een orale dosis tot 400 mg ingenomen door de moeder komt in de periode direct na de bevalling overeen met een gemiddelde hoeveelheid tramadol ingenomen door de met moedermelk gevoede baby van 3% van de voor het gewicht van de moeder gecorrigeerde dosis. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding of moet de borstvoeding worden stopgezet tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is doorgaans niet noodzakelijk na één dosis tramadol.

Vruchtbaarheid

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

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

Tramadol kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken; deze bijwerkingen kunnen versterkt zijn door het gebruik van alcohol of andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken. Indien dit het geval is, mag de patiënt geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaan klasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
-----------------------	---------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------------	------------------------------	-------------

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Tramadol-Paracetamol Teva-SKPN-AfsIV50-aug24.docx

Systeem/Orgaan klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						hypoglykemie
Psychische stoornissen		verwarde toestand, stemmingswisselingen (angst, zenuwachtigheid, euforische stemming), slaapstoornissen	depressie, hallucinaties, nachtmerrie.	delirium, geneesmiddelafhankelijkheid		
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, slaperigheid	hoofdpijn, bevingen	onvrijwillige spiercontracties, paresthesieën, geheugenverlies	ataxie, convulsies, syncope, spraakaandoeningen		
Oogaandoeningen				wazig zicht, miose, mydriase.		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			tinnitus			
Hartaandoeningen			palpataties, tachycardie, aritmie			
Bloedvataandoeningen			hypertensie, warmteopwellingen			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdoeningen			dyspneu			
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid	braken, constipatie, droge mond, diarree, buikpijn, dyspepsie, flatulentie	dysfagie, melaena			
Huid- en onderhuidaandoeningen		hyperhidrose, pruritus	huidreacties, (bijv. huiduitslag, urticaria)			
Nier- en			albuminurie,			

Systeem/Orgaan klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend
urine­wegaandoeningen			mictiestoornissen, (dysurie en urineretentie)			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen			rillingen, thoracale pijn			
Onderzoeken			stijging van de transaminases			
Sociale omstandigheden					misbruik	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Geneesmiddelf afhankelijkheid

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

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

Tramadol

- Posturale hypotensie, bradycardie, collaps.
- Post-marketing surveillance van tramadol toonde zeldzame veranderingen van het warfarine-effect, waaronder verlenging van de protrombinetijd.
- Zeldzame gevallen (≥ 1/10.000 tot < 1/1000): allergische reacties met respiratoire symptomen (bijv. dyspneu, bronchospasmen, wheezing, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.
- Zeldzame gevallen (≥ 1/10.000 tot < 1/1000): veranderingen van de eetlust, motorische zwakte en respiratoire depressie.
- Na de toediening van tramadol kunnen psychische bijwerkingen optreden die individueel variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de medicatie). Ze omvatten stemmingswisselingen (gewoonlijk euforische stemming, occasioneel dysforie); veranderingen in de activiteit (gewoonlijk vermindering, occasioneel toename) en veranderingen in de cognitieve en sensorische capaciteit (bijv. beslisgedrag, perceptiestoornissen).
- Verergering van astma werd gemeld hoewel er geen causaal verband werd aangetoond.
- Symptomen van ontwenningreacties, vergelijkbaar met deze die optreden bij stopzetting van opiaten, kunnen als volgt optreden: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden werden waargenomen als tramadolhydrochloride plots wordt gestopt, omvatten: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongewone symptomen van het centraal zenuwstelsel.
- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: frequentie niet bekend: hikken.
- Serotoninesyndroom (frequentie: niet bekend).

Paracetamol

- Bijwerkingen van paracetamol zijn zeldzaam maar overgevoeligheid inclusief huiduitslag kan optreden. Er waren meldingen van bloeddyscrasie inclusief trombocytopenie en agranulocytose, maar deze waren niet noodzakelijk causaal gerelateerd aan paracetamol.
- Er waren verschillende meldingen die suggereren dat paracetamol hypoprotrombinemie kan veroorzaken als het wordt toegediend samen met warfarine-achtige stoffen. In andere studies was de protrombinetijd niet veranderd.
- Er werden zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties gerapporteerd.
- Metabolisme- en voedingsstoornissen: gevallen van pyroglutamine acidose (PGA) zijn gemeld met een niet bekende frequentie, wanneer paracetamol alleen of tijdens een gelijktijdige behandeling met flucloxacilline wordt gebruikt, vooral bij patiënten met risicofactoren en langdurige behandeling (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie –Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Tramadol/paracetamol is een vaste combinatie van werkzame bestanddelen. In geval van overdosering kunnen de symptomen bestaan uit de tekenen en symptomen van de toxiciteit van tramadol, paracetamol of beide werkzame bestanddelen.

Symptomen van overdosering met tramadol

In principe zijn de symptomen die men kan verwachten bij intoxicatie met tramadol vergelijkbaar met deze van andere centraal werkende analgetica (opioïden). Ze omvatten in het bijzonder miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot zelfs coma, convulsies en respiratoire depressie die tot ademhalingsstilstand kan leiden. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Symptomen van overdosering met paracetamol

Een overdosering is bijzonder ernstig bij jonge kinderen. De symptomen van overdosering met paracetamol tijdens de eerste 24 uur zijn bleekheid, misselijkheid, braken, anorexie en buikpijn. Leverschade kan 12 tot 48 uur na inname duidelijk worden. Afwijkingen van het glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen optreden. Bij ernstige intoxicatie kan leverfalen evolueren tot encefalopathie, coma en overlijden. Acut nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich ontwikkelen, zelfs in afwezigheid van ernstige leverschade. Hartaritmieën en pancreatitis werden gemeld.

Leverschade is mogelijk bij volwassenen die 7,5-10 g of meer paracetamol hebben ingenomen. Er wordt aangenomen dat overdreven hoeveelheden van een toxische metaboliet (gewoonlijk op adequate wijze

gedetoxificeerd door glutathion wanneer normale dosissen van paracetamol worden ingenomen) op irreversibele wijze aan het leverweefsel worden gebonden.

Spoedbehandeling

- De patiënt onmiddellijk overbrengen naar een gespecialiseerde dienst.
- De ademhaling en de circulatie in stand houden.
- Vooraleer een behandeling te starten, moet zo snel mogelijk na de overdosering een bloedstaal genomen worden om de plasmaconcentratie van paracetamol en tramadol te meten en om levertesten uit te voeren.
- Levertesten uitvoeren in het begin (na de overdosering) en om de 24 uur herhalen. Een verhoging van de leverenzymen (ASAT, ALAT) wordt gewoonlijk waargenomen maar normaliseert na één of twee weken.
- De maag ledigen door braken op te wekken (als de patiënt bewust is) door stimulatie of door maagspoeling.
- Ondersteunende maatregelen als het openhouden van de luchtwegen en het ondersteunen van de cardiovasculaire functie moeten ingesteld worden; naloxon moet gebruikt worden om de respiratoire depressie tegen te gaan toevallen kunnen gecontroleerd worden met diazepam.
- Tramadol wordt minimaal uit het serum geëlimineerd door hemodialyse of hemofiltratie. Bijgevolg is de behandeling van een acute intoxicatie met tramadol/paracetamol met behulp van uitsluitend hemodialyse of hemofiltratie niet geschikt voor detoxificatie.

Het is bijzonder belangrijk om onmiddellijk een behandeling in te stellen in geval van overdosering met paracetamol. Ondanks afwezigheid van belangrijke vroege symptomen, moet de patiënt dringend verwezen worden naar een ziekenhuis voor onmiddellijke medische zorg en elke volwassene of adolescent die ongeveer 7,5 g of meer paracetamol heeft ingenomen tijdens de voorbije 4 uur of elk kind dat ≥ 150 mg/kg paracetamol heeft ingenomen tijdens de voorbije 4 uur, moet een maagspoeling ondergaan. De paracetamol concentraties in het bloed moeten niet later dan 4 uur na de overdosering gemeten worden om het risico op de ontwikkeling van leverschade te kunnen evalueren (via het overdoseringsnomogram voor paracetamol). De toediening van oraal methionine of intraveneus N-acetylcysteïne (NAC) die een gunstig effect kunnen hebben tot minstens 48 uur na de overdosering, kan vereist zijn. De toediening van intraveneus NAC is het meest gunstig wanneer ze binnen de 8 uur na inname van de overdosis wordt gestart. NAC moet echter ook nog toegediend worden als de patiënt zich meer dan 8 uur na de overdosering aanbiedt en het moet gedurende een volledige behandelingskuur voortgezet worden. De behandeling met NAC moet onmiddellijk gestart worden als massieve overdosering wordt vermoed. Algemene ondersteunende maatregelen moeten beschikbaar zijn.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Analgetica

Tramadol is een opioïd analgeticum dat inwerkt op het centraal zenuwstelsel. Tramadol is een zuivere niet-selectieve agonist van de μ -, δ -, en κ -opioïdreceptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot het analgetisch effect, zijn de remming van de neuronale heropname van noradrenaline en een versterkte afgifte van serotonine. Tramadol heeft een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine heeft een brede reeks van analgetische dosissen van tramadol geen onderdrukkend effect op de ademhaling. Ook de gastro-intestinale motiliteit is niet gewijzigd. De cardiovasculaire effecten zijn meestal gering. De potentie van tramadol wordt geschat op een tiende tot een zesde van deze van morfine.

Het precieze mechanisme van de analgetische eigenschappen van paracetamol is onbekend en zou gebaseerd zijn op centrale en perifere effecten.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Tijdens farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers na enkelvoudige en herhaalde orale toediening van tramadol/paracetamol, werd er geen klinisch significante verandering in de farmacokinetische parameters van elk van de werkzame bestanddelen waargenomen in vergelijking met de parameters bij gebruik van de werkzame bestanddelen afzonderlijk.

Absorptie

Racemisch tramadol wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis van 100 mg is ongeveer 75%. Na herhaalde toediening is de biologische beschikbaarheid toegenomen en ze bedraagt ongeveer 90%.

Na toediening van tramadol/paracetamol is de orale absorptie van paracetamol snel en bijna volledig en ze gebeurt hoofdzakelijk in de dunne darm. De piekplasmaconcentraties van paracetamol wordt na een uur bereikt en zijn niet veranderd door de gelijktijdige toediening van tramadol.

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

Tramadol wordt uitgebreid gemetaboliseerd na orale toediening. Ongeveer 30% van de dosis wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine, 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 door conjugatie met glucuronzuur. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van M1 is 7 uur. De metaboliet M1 heeft analgetische eigenschappen en is krachtiger dan het moedergeneesmiddel. De plasmaconcentraties van M1 zijn verschillende malen lager dan deze van tramadol en de bijdrage aan het klinisch effect verandert waarschijnlijk niet bij meervoudige dosering. De remming van een of beide types van de isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol kan de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet beïnvloeden.

Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door twee belangrijke wegen: glucuronidatie en sulfoconjugatie. De laatste weg kan snel verzadigd geraken bij dosissen hoger dan de therapeutische dosissen. Een kleine fractie (minder dan 4%) wordt gemetaboliseerd door cytochroom P 450 tot een actieve intermediaire metaboliet (N-acetyl-benzoquinon-imine) die onder normale gebruiksomstandigheden snel gedetoxificeerd wordt door gereduceerd glutathion en die na conjugatie aan cysteïne en mercapturinezuur in de urine wordt uitgescheiden. In geval van massieve overdosering is de hoeveelheid van deze metaboliet echter toegenomen.

Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren. De halfwaardetijd van paracetamol is ongeveer 2 tot 3 uur bij volwassenen, korter bij kinderen, iets langer bij pasgeborenen en bij cirrotische patiënten. Paracetamol wordt voornamelijk geëlimineerd door dosisafhankelijke vorming van glucuro- en sulfoconjugaatderivaten. Minder dan 9% van paracetamol wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine. Bij nierinsufficiëntie is de halfwaardetijd van beide bestanddelen verlengd.

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 werden geen preklinische studies uitgevoerd met de vaste combinatie (tramadol en paracetamol) om de carcinogene of mutagene effecten of de effecten op de vruchtbaarheid te evalueren.

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

De combinatie tramadol/paracetamol bleek embryotoxisch en foetotoxisch te zijn bij de rat in een dosis die toxisch was voor het moederdier (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), d.w.z. 8,3 maal de maximale therapeutische dosis bij de mens. Er werd geen teratogeen effect waargenomen in deze dosis. De toxiciteit voor het embryo en de foetus leidt tot een verminderd foetaal gewicht en een verhoogd aantal overtollige ribben. Lagere dosissen die minder toxisch zijn voor het moederdier (10/87 en 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), leidden niet tot toxische effecten bij het embryo of de foetus.

De resultaten van standaard mutageniciteitstesten toonden geen potentieel genotoxisch risico van tramadol bij de mens.

De resultaten van carcinogeniciteitstesten wezen niet op een potentieel risico van tramadol bij de mens.

Dierstudies met tramadol toonden in zeer hoge dosissen effecten op de orgaanontwikkeling, de botvorming en de neonatale mortaliteit, geassocieerd met toxiciteit voor het moederdier. Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid, de reproductie en de ontwikkeling van de nakomelingen. Tramadol passeert de placenta. Mannelijke noch vrouwelijke vruchtbaarheid werd beïnvloed.

Uitgebreid onderzoek toonde geen bewijs van een relevant genotoxisch risico van paracetamol in therapeutische (d.w.z. niet-toxische) dosissen.

Langetermijnstudies bij ratten en muizen leverden geen bewijs van relevante tumorigene effecten in niet-hepatotoxische doseringen van paracetamol.

Dierstudies en uitgebreide ervaring bij de mens hebben tot op heden geen bewijs van reproductieve toxiciteit geleverd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Kollicoat IR Coating [Macrogol poly(vinylalcohol)-entcopolymeer]
Gepregelatineerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Opadry II Beige 85F97409:
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)

Macrogol
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het eindproduct in blisterverpakkingen: 36 maanden.
Houdbaarheid van het eindproduct in tablettencontainers: 24 maanden.

Stabiliteit bij gebruik van de tablettencontainer: 50 dagen na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doos met blisterverpakkingen (PVC/Al) van 2, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 en 120 tabletten.
HDPE tablettencontainer met polypropyleendop voor de verpakkingsgrootte van 10 tabletten.
HDPE tablettencontainer met polypropyleendop voor de verpakkingsgrootte van 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Blisterverpakking: BE429353

Tablettencontainer: BE429362

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/11/2012.

Datum van laatste verlenging: 06/06/2014

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 08/2024.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 08/2024.