

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen: Een filmomhulde tablet bevat 1,878 mg lactose monohydraat (= 1,784mg lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Lichtgele filmomhulde tabletten bedrukt met het □ logo van de fabrikant op de ene zijde en 'T5' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZALDIAR tabletten zijn aangewezen voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige pijn.

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

De dosis dient te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt. Over het algemeen dient de laagste werkzame dosis voor analgetica te worden geselecteerd. De totale dosis van 8 tabletten (equivalent aan 300 mg tramadol hydrochloride en 2600 mg paracetamol) per dag mag niet overschreden worden. Het interval tussen twee innamen mag niet minder dan 6 uur bedragen.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Het wordt aanbevolen de behandeling te starten met een dosis van twee tabletten ZALDIAR. Bijkomende dosissen kunnen, zo nodig, worden ingenomen maar het totale aantal tabletten per dag mag niet meer dan 8 bedragen (equivalent van 300 mg tramadol en 2600 mg paracetamol).

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

ZALDIAR mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt nodig (zie ook rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Als herhaaldelijk gebruik of een langdurige behandeling met ZALDIAR vereist is als gevolg van de aard en de ernst van de ziekte, dan moet regelmatig zorgvuldig worden nagegaan (zo mogelijk door de behandeling te onderbreken) of een verdere behandeling noodzakelijk is.

Pediatrische patiënten

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

Geriatrische patiënten

Bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom dient, indien nodig, het doseringsinterval te worden verlengd afhankelijk van de noden van de patiënt.

Nierinsufficiëntie/-dialyse

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol verlengd. Bij deze patiënten dient een verlenging van de doseringsintervallen voorzichtig te worden overwogen afhankelijk van de noden van de patiënt.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol verlengd. Bij deze patiënten dient een verlenging van de doseringsintervallen voorzichtig te worden overwogen afhankelijk van de noden van de patiënt (zie rubriek 4.4). Omwille van de aanwezigheid van paracetamol, mag ZALDIAR niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met ZALDIAR wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met daarin opgenomen de duur van de behandeling en de 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 te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, of stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig, of de dosering moet worden aangepast. 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 pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen
- ZALDIAR mag niet worden toegediend aan patiënten die monoamine oxidase inhibitoren innemen of binnen de 2 weken na stopzetten van deze behandeling (zie 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
- ernstige leverstoornissen
- epilepsie die niet onder controle wordt gehouden door een behandeling (zie 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

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

leveraandoening. In minder ernstige gevallen moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig in overweging genomen worden.

- Bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie is het gebruik van ZALDIAR niet aanbevolen.
- Tramadol is niet geschikt als substituut voor opioïde-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïde-agonist is, kan tramadol de dervingsverschijnselen van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met tramadol die gevoelig zijn voor aanvallen of die andere geneesmiddelen nemen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen. Het betreft in het bijzonder volgende geneesmiddelen: selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraalwerkende analgetica of lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die met behandeling onder controle zijn of patiënten die gemakkelijk aanvallen krijgen mogen enkel met ZALDIAR worden behandeld als dat absoluut noodzakelijk is. Er zijn convulsies gemeld bij patiënten die behandeld werden met tramadol in de aanbevolen dosis. Dit risico kan verhoogd zijn wanneer de dosissen van tramadol de aanbevolen bovenste dosis limiet overschrijden.
- Het gelijktijdig gebruik van opioïde-agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) is niet aanbevolen (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

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 reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïdvervangingstherapie vereist. Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn: ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

Voorzorgen bij gebruik

Risico's gerelateerd aan gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante medicijnen.

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

Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met hoge anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutaminezuuracidose bij patiënten met ernstige aandoeningen zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis, of bij patiënten met ondervoeding of andere oorzaken van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) die gedurende langere tijd werden behandeld met paracetamol in therapeutische doses of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Indien HAGMA als gevolg van pyroglutaminezuuracidose wordt vermoed, wordt aanbevolen om onmiddellijk te stoppen met paracetamol en nauwlettend toezicht te houden. Het meten van 5-oxoprolin in de urine kan nuttig zijn om pyroglutaminezuuracidose als onderliggende oorzaak van HAGMA te identificeren bij patiënten met meerdere risicofactoren. 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).

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

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals ZALDIAR, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioid use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van ZALDIAR kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van ZALDIAR kan leiden tot overdosering en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor de start van de behandeling met ZALDIAR en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te 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 symptomen optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bv. te vroeg aanvragen van een herhaalrecept). Dit omvat een beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen

(zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

ZALDIAR moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een craniaal trauma, bij patiënten met een aanleg voor convulsieve aandoeningen, galwegaandoeningen, in een toestand van shock, in een toestand van gewijzigd bewustzijn om ongekende redenen, met problemen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, of met een verhoogde intracraniale druk.

Bij sommige patiënten kan paracetamol bij overdosering leiden tot hepatische toxiciteit.

Symptomen van onthoudingsverschijnselen, vergelijkbaar met de onthoudingsverschijnselen bij opiaten, kunnen voorkomen zelfs bij therapeutische doseringen en voor korte termijn behandeling (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt niet meer met tramadol hoeft te worden behandeld, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om onthoudingsverschijnselen te voorkomen, zeker na lange behandelingsperioden.

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

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

ZALDIAR tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel 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

Concomitant gebruik is gecontra-indiceerd met:

- Niet-selectieve MAO-remmers

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

- Selectieve MAO-A-remmers

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

- Selectieve MAO-B-remmers

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

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

Concomitant gebruik wordt niet aanbevolen met:

- Alcohol

Alcohol verhoogt het sedatieve effect van opioïde-analgetica. De invloed op de waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk maken.

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en van geneesmiddelen die alcohol bevatten.

- Carbamazepine en andere enzyme-inductoren

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

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

Verminderd analgetisch effect door competitieve blokkering van de receptoren met risico op het optreden van dervingsverschijnselen.

Concomitant gebruik waarmee rekening moet worden gehouden:

- Tramadol kan convulsies veroorzaken en het potentieel verhogen voor selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrine heropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en geneesmiddelen die de drempel voor aanvallen verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) om convulsies te veroorzaken.
- Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrine heropnameremmers (SNRI's), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Andere opioïdederivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen).
- Verhoogd gevaar voor ademhalingsdepressie die fataal kan zijn in gevallen van overdosering.
- Centraal werkende geneesmiddelen / centraal zenuwstelsel (CZS)-depressiva, waaronder alcohol en narcotische geneesmiddelen met een CZS-depressieve werking. Andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïdederivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen), andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende anti-hypertensieve geneesmiddelen, thalidomide en baclofen.
Deze geneesmiddelen kunnen een verhoogde depressie van het centraal zenuwstelsel veroorzaken. De invloed op de waakzaamheid kan het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk maken.
- Het gelijktijdig gebruik van ZALDIAR met sedativa zoals benzodiazepines of andere ademhalings- of CZS-depressiva (bijv. andere opioïden, hoestmiddelen of substitutiebehandelingen, barbituraten, antipsychotica, H1-antihistaminica, alcohol) verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS (zie rubriek 4.8).

Als daarom wordt besloten om ZALDIAR gelijktijdig met ademhalings- of CZS-depressiva voor te schrijven, moet de laagst mogelijke effectieve dosis ZALDIAR worden gebruikt en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.
- Het gelijktijdig gebruik van Zaldiar met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- Indien medisch aangewezen, moet periodiek de protrombinetijd worden gecontroleerd als ZALDIAR en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend omwille van meldingen van een verhoogde INR.
- In een beperkt aantal studies verhoogde het pre- en postoperatief gebruik van de antiemetische 5-HT3 antagonist ondansetron de tramadol behoefte 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 pyroglutaminezuuracidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Anticholinergica
Gelijktijdige toediening van ZALDIAR met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson) kan leiden tot verhoogde anticholinerge bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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

Gegevens betreffende paracetamol:

Onderzoeken bij dieren zijn onvoldoende om te kunnen concluderen dat er sprake is van voortplantingstoxiciteit. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen wijst niet op malformatieve, noch op feto/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies naar de neurologische ontwikkeling bij kinderen die worden blootgesteld aan paracetamol in de baarmoeder tonen geen duidelijke resultaten aan.

Gegevens betreffende tramadol:

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar 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 neonati kan het veranderingen in de ademhalingsfrequentie veroorzaken die echter meestal niet klinisch relevant zijn. Langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan na de geboorte leiden tot dervingsverschijnselen bij de pasgeborene, als gevolg van gewenning.

Borstvoeding:

Aangezien ZALDIAR 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 ZALDIAR. Stopzetting van borstvoeding is over het algemeen niet nodig na een enkele dosis ZALDIAR.

Gegevens betreffende paracetamol:

Paracetamol wordt uitgescheiden in de moedermelk maar niet in een klinisch significante hoeveelheid.

Gegevens betreffende tramadol:

Ongeveer 0,1% van de maternale dosis tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. In de onmiddellijke post-partumperiode komt de gemiddelde hoeveelheid tramadol die borstgevoede zuigelingen binnenkrijgen, bij een maternale orale dagelijks dosering tot 400 mg, overeen met 3% van de maternale dosis op basis van lichaamsgewicht. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is meestal niet nodig na een enkelvoudige dosis tramadol.

Vruchtbaarheid:

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

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

Tramadol kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken, die nog kan versterkt worden door het gebruik van alcohol of andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken. Indien dit het geval is, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

De frequenties zijn 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: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Hartaandoeningen:

- Soms: hartkloppingen, tachycardie, aritmie.

Oogaandoeningen:

- Zelden: wazig zicht, miosis, mydriasis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

- Soms: tinnitus

Maagdarmstelselaandoeningen:

- Zeer vaak: misselijkheid
- Vaak: braken, constipatie, droge mond, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, flatulentie
- Soms: dysfagie, melaena

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

- Soms: rillingen, thoracale pijn

Onderzoeken

- Soms: stijging van de transaminasen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- Niet bekend: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen:

- Zeer vaak: duizeligheid, slaperigheid.
- Vaak: hoofdpijn, beven.
- Soms: onvrijwillige spiercontracties, paresthesie, geheugenverlies
- Zelden: ataxie, convulsies, syncope, spraakaandoeningen.

Psychische stoornissen:

- Vaak: verwarde toestand, stemmingswisselingen, angst, zenuwachtigheid, euforische stemming, slaapstoornissen.
- Soms: depressie, hallucinaties, nachtmerries
- Zelden: delirium, geneesmiddelenafhankelijkheid.

Post marketing surveillance:

- Zeer zelden: misbruik.

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- Soms: dyspnoe.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- Vaak: hyperhidrose, pruritus.
- Soms: huidreacties (bv. huiduitslag, urticaria).

Bloedvataandoeningen:

- Soms: hypertensie, warmteopwellingen

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van ZALDIAR kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

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).
- Zenuwstelselaandoeningen: Niet bekend: Serotoninesyndroom
- Er zijn meldingen van verslechtering van astma, hoewel een causaal verband niet kon worden vastgesteld.
- Symptomen van geneesmiddelen ontwenningssyndroom, gelijkaardig aan deze die optreden tijdens de opioïdenontwenning, kunnen voorkomen als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale verschijnselen. Andere symptomen die zeer zelden werden gezien bij abrupt stoppen van tramadol hydrochloride zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesiën, oorsuizingen en ongewone CNS symptomen.
- 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 werden er ernstige huidreacties gerapporteerd.
- Metabolisme- en voedingsstoornissen: niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens): metabole acidose met hoge anion gap. Er zijn gevallen van metabole acidose met hoge anion gap als gevolg van pyroglutaminezuuracidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutaminezuuracidose kan optreden als gevolg van lage glutathiongehalten 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

Voor België: het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be.

Voor Luxemburg:

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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

ZALDIAR is een vaste combinatie van werkzame bestanddelen. In geval van overdosering kan de symptomatologie de verschijnselen en symptomen van toxiciteit van tramadol, van paracetamol of van deze beide actieve bestanddelen omvatten.

Symptomen van overdosering met tramadol:

In principe zijn de symptomen die men kan verwachten bij intoxicatie met tramadol gelijkaardig aan deze van andere centraal werkende analgetica (opioïden). Deze omvatten voornamelijk miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en respiratoire depressie die tot ademhalingsstilstand en overlijden kan leiden. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Symptomen van overdosering met paracetamol:

Een overdosering is bijzonder ernstig bij jonge kinderen. Symptomen van paracetamoloverdosering in de eerste 24 uren zijn bleekheid, nausea, braken, anorexie en abdominale pijn. Leverbeschadiging kan 12 tot 48 uur na inname duidelijk worden. Abnormaliteiten in het glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen optreden. Bij ernstige vergiftiging kan leverfalen evolueren tot encefalopatie, coma en dood. Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich ontwikkelen, zelfs in de afwezigheid van ernstige leverbeschadiging. Hartaritmieën en pancreatitis werden gemeld.

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen die 7,5 – 10 g paracetamol of meer hebben ingenomen. Men gaat ervan uit dat excessieve hoeveelheden van een toxische metaboliet (gewoonlijk afdoende gedetoxificeerd door glutathion wanneer normale dosissen paracetamol worden ingenomen), irreversibel aan het leverweefsel worden gebonden.

Urgentiebehandeling

- Onmiddellijk overbrengen naar een gespecialiseerde eenheid.
- Ondersteun de ademhaling en de circulatie.
- Voorafgaand aan de behandeling moet zo snel mogelijk na de overdosering een bloedstaal worden afgenomen om de plasmaconcentratie van paracetamol en tramadol te bepalen en de leverfuncties te testen.
- Voer leverfunctietests uit zo snel mogelijk na de overdosering en herhaal deze om de 24 uur. Een toename van de leverenzymen (ASAT, ALAT) wordt doorgaans waargenomen. Deze leverenzymen zijn na 1 tot 2 weken weer op normale waarden.
- De maag ledigen door braken uit te lokken door stimulatie (als de patiënt bij bewustzijn is) of door maagspoeling.
- Ondersteunende maatregelen zoals het vrijhouden van de luchtwegen en het onderhouden van de cardiovasculaire functie moeten worden ingesteld; naloxon zou gebruikt moeten worden om de respiratoire depressie door tramadol te doen keren; stuipen kunnen onder controle worden gebracht met diazepam.
- Tramadol wordt door hemodialyse of hemofiltratie slechts minimaal uit het serum geëlimineerd. Daarom is de behandeling van acute intoxicaties met ZALDIAR via hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt als detoxificatie.

Onmiddellijke behandeling is essentieel in geval van een paracetamol overdosering. Ondanks de afwezigheid van significante vroege symptomen, moeten patiënten dringend doorgestuurd worden naar een ziekenhuis voor onmiddellijke medische zorg en iedere volwassene of adolescent die ongeveer 7,5 g of meer paracetamol heeft ingenomen in de 4 voorafgaande uren of ieder kind dat 150 mg/kg paracetamol of meer heeft ingenomen in de 4 voorafgaande uren, moet een maagspoeling ondergaan. De paracetamolconcentraties in het bloed moeten meer dan 4 uur na de overdosering gemeten worden teneinde het risico voor het ontwikkelen van leverbeschadiging te kunnen beoordelen (via het paracetamol overdoseringsnomogram). Orale toediening van methionine of intraveneuze toediening van N-acetylcysteïne (NAC) - wat een gunstig effect kan hebben tot ten minste 48 uren na de overdosering - kan vereist zijn.

De toediening van intraveneus NAC geeft het beste resultaat wanneer dit binnen de 8 uur na inname van de overdosis wordt gestart. Desondanks moet NAC nog steeds worden toegediend als er bij aanmelding meer dan 8 uren verlopen zijn vanaf de overdosering, en worden voortgezet voor een volledig verloop van de therapie. NAC-behandeling moet onmiddellijk worden opgestart wanneer een

massieve overdosis wordt vermoed. Algemene ondersteunende maatregelen moeten ter beschikking zijn.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Tramadol, combinaties.

ATC-code: N02 AJ 13

ANALGETICA

Tramadol is een opioïdanalgeticum dat op het centraal zenuwstelsel werkt. Tramadol is een zuivere niet-selectieve agonist van de μ -, δ - en κ -opioïdereceptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot zijn analgetisch effect, zijn inhibitie van de neuronale heropname van noradrenaline en bevordering van serotoninevrijzetting. Tramadol heeft een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine veroorzaakt een brede range van analgetische dosissen tramadol geen ademhalingsonderdrukking. Ook de gastro-intestinale motiliteit wordt niet gewijzigd. De cardiovasculaire effecten zijn doorgaans gering. De potentie van tramadol wordt op één tiende tot één zesde van die van morfine geraamd.

Het precieze werkingsmechanisme van de analgetische eigenschappen van paracetamol is niet bekend en zou berusten op centrale en perifere effecten.

ZALDIAR is gepositioneerd als een stap II analgeticum op de WHO pijnladder en moet als zodanig worden gebruikt door de geneesheer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tramadol wordt toegediend in racemische vorm en de [-] en de [+] vormen van tramadol en zijn metaboliet M1 worden in het bloed waargenomen. Hoewel tramadol na toediening snel geabsorbeerd wordt, verloopt de absorptie langzamer (met een langere halveringstijd) dan die van paracetamol.

Na één enkele orale toediening van een tramadol/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 eliminatiehalveringstijden $t_{1/2}$ zijn 5,1/4,7 uur [(+)-tramadol/(-)-tramadol] en 2,5 uur (paracetamol).

Tijdens farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers na één enkele en herhaalde orale toediening van ZALDIAR, werd geen klinisch significante verandering in de kinetische parameters van elk actief bestanddeel waargenomen in vergelijking met de parameters van de actieve bestanddelen wanneer ze alleen gebruikt worden.

Absorptie

Racemisch tramadol wordt snel en vrijwel geheel geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van één enkele dosis van 100 mg is ongeveer 75%. Na herhaalde toediening is de biologische beschikbaarheid groter en bereikt ongeveer 90%.

Na orale toediening van ZALDIAR gebeurt de absorptie van paracetamol snel en vrijwel volledig en vindt hoofdzakelijk plaats in de dunne darm. Piekplasmaconcentraties van paracetamol worden na één uur bereikt en worden niet gewijzigd door een gelijktijdige toediening van tramadol.

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

Distributie

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

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

Metabolisme

Na orale toediening wordt tramadol uitgebreid gemetaboliseerd. Ongeveer 30% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden onder onveranderde vorm terwijl 60% van de dosis als metabolieten wordt uitgescheiden.

Tramadol wordt gemetaboliseerd door O-demethylering (gekatalyseerd door het enzyme CYP2D6) tot de metaboliet M1, en door N-demethylering (gekatalyseerd door het enzyme CYP3A) tot metaboliet M2. M1 wordt verder gemetaboliseerd door N-demethylering en door conjugatie met glucuronzuur. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van M1 is 7 uur. De metaboliet M1 heeft analgetische eigenschappen en is potenter dan het oorspronkelijke product. De plasmaconcentraties van M1 zijn enkele malen lager dan deze van tramadol en de bijdrage aan het klinische effect wijzigt waarschijnlijk niet bij multi-pele dosering.

Paracetamol wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke hepatische wegen: glucuronidatie en sulfoconjugatie. Deze laatste weg kan bij dosissen boven de therapeutische dosis snel verzadigd raken. Een kleine fractie (< 4%) wordt door het cytochroom P450 gemetaboliseerd tot een actief intermediair product (het N-acetyl benzoquinon-imine) dat onder normale gebruiksomstandigheden snel gedetoxificeerd wordt door gereduceerd glutathion en dat na binding met cysteïne en mercapturinezuur in de urine uitgescheiden wordt. Bij massieve overdosering is de hoeveelheid van dit metaboliet echter toegenomen.

Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk door de nieren geëlimineerd. De halveringstijd van paracetamol bedraagt bij volwassenen ongeveer 2 tot 3 uur. Hij is korter bij kinderen en lichtjes langer bij pasgeborenen en patiënten met cirrose. Paracetamol wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door de dosisafhankelijke vorming van glucuron- en sulfoconjugaatderivaten. Minder dan 9% paracetamol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij nierinsufficiëntie is de halveringstijd van beide bestanddelen verlengd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De combinatie tramadol/paracetamol bleek embryotoxisch en foetotoxisch te zijn bij ratten bij een maternotoxische dosis (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), d.w.z. 8,3 maal de maximale therapeutische dosis bij de mens. Bij deze dosis werden geen teratogene effecten waargenomen. De toxiciteit voor het embryo en de foetus resulteert in een verminderd foetaal gewicht en een toename van het aantal ribben. Lagere dosissen, die een minder ernstige maternotoxisch effect veroorzaken (10/87 en 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) leidden niet tot toxische effecten in het embryo of in de foetus.

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Cellulose in poedervorm,
gepregelatiniseerd zetmeel,
natriumzetmeelglycolaat (type A),
maïszetmeel,
magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

hypromellose,
lactose monohydraat,
titaandioxide (E171),
macrogol 6000,
geel ijzeroxide (E 172),
propyleenglycol,
talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar in papieren/PET/aluminium-PVC blisterverpakkingen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ZALDIAR tabletten zijn verpakt in papieren/PET/aluminium-PVC blisterverpakkingen. Dozen met 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

ZALDIAR tabletten zijn verpakt in papieren/PET/aluminium-PVC geperforeerde eenheids blisterverpakkingen van 2x1, 10x1, 20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 70x1, 80x1, 90x1 en 100x1 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

S.A. GRÜNENTHAL N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe
BELGIË

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

BE: BE 244553
LU : 2003010017 (0337993 (20) / 0338083 (100))

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/01/2003
Datum van laatste verlenging: 02/03/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 25 december 2025