SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Algotra 37,5 mg/325 mg omhulde tabletten
Algotra 75 mg/650 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén omhulde tablet bevat 37,5 mg tramadol hydrochloride en 325 mg paracetamol.
Eén omhulde tablet bevat 75 mg tramadol hydrochloride en 650 mg paracetamol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.
Algotra 37,5 mg/325 mg : Geel en blauw, ovale, omhulde tabletten met een breukstreep (lengte 19.8 mm).
Algotra 75 mg/650 mg : Geel, ovale, omhulde tabletten met een breukstreep (lengte 24.4 mm).

De tablet kan worden verdeeld in gelijke dosissen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 initiële dosis van 2 tabletten van 37,5 mg/325 mg of 1 tablet van 75 mg/650 mg (equivalent aan 75 mg tramadol hydrochloride en 650 mg paracetamol) is aanbevolen. Bijkomende dosis kan ingenomen worden indien nodig, de dosis van 8 tabletten van 37,5 mg/325 mg of 4 tabletten van 75 mg/650 mg (equivalent aan 300 mg tramadol hydrochloride en 2600 mg paracetamol) per dag mag niet overschreden worden.

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

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn en beperkt tot de periode waarin de symptomen aanwezig zijn (zie ook rubriek 4.4.). Als herhaaldelijk gebruik of een langdurige behandeling met Algotra vereist is, als gevolg van de aard en de ernst van de ziekte, dan moet

regelmatig zorgvuldig worden nagegaan (zo mogelijk door de behandeling te onderbreken) of een verdere behandeling noodzakelijk is.

Voor volwassenen en adolescenten die minder dan 50 kg wegen, mag de maximale dosis paracetamol niet hoger zijn dan 15 mg/kg per inname en 60 mg/kg/dag.

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

Ouderen
Bij patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom dient, indien nodig, het doseringsinterval te worden verlengd afhankelijk van de noden van de patiënt.
Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij de patiënten ouder dan 65 jaar.

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.
Bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis van paracetamol worden verminderd:

Glomerulaire filtratie	Dosis
10-50 mL/min	500 mg elke 6 uur
< 10 mL/min	500 mg elke 8 uur

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de eliminatie van tramadol verlengd. Bij deze patiënten dient de dagelijkse dosis en een verlenging van de doseringsintervallen voorzichtig te worden overwogen afhankelijk van de noden van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie of chronisch alcoholgebruik, moet de dosis worden verminderd of het doseringsinterval worden verlengd.

De dagelijkse dosis paracetamol mag niet hoger zijn dan 2 g in de volgende situaties:
- leverinsufficiëntie,
- Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht),
- chronisch alcoholgebruik.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De tabletten moeten met een voldoende hoeveelheid vloeistof ingeslikt worden.

Behandeldoelen en stopzetting
Voordat de behandeling met Algotra 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 ontwenningsverschijnselen 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).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- De maximale dosis van 8 tabletten van Algotra 37,5 mg/325 mg of van 4 tabletten van Algotra 75 mg/650 mg per dag (equivalent aan 300 mg tramadol hydrochloride en 2600 mg paracetamol) 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.
- Langdurig of veelvuldig gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn voor de gezondheid.
- Het in eenmaal innemen van verschillende dagdoses van paracetamol kan de lever ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet altijd op. Toch moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen omwille van het risico van onomkeerbare leverschade (zie rubriek 4.9).
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de verlenging van de doseringsintervallen zorgvuldig worden overwogen in overweging genomen worden.
  Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig worden overwogen.
- Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamine acidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis of bij patiënten met ondervoeding of andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme) die gedurende langere tijd met paracetamol werden behandeld in therapeutische dosering of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Indien HAGMA als gevolg van pyroglutamine acidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwlettende controle aanbevolen. Meting van 5-oxoproline in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamine acidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.

Levertoxiciteit
- Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit van paracetamol mogelijk verlagen: leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert), acute hepatitis, nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik en zeer magere volwassenen (<50 kg). De dosering moet in deze gevallen worden aangepast (zie rubriek 4.2).
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, dehydratie en chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion) zijn ook risicofactoren voor het optreden van hepatotoxiciteit en kunnen de drempel voor levertoxiciteit van paracetamol mogelijk verlagen. De maximale dagdosis van paracetamol mag bij deze patiënten zeker niet worden overschreden.
- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie en haemolytische anemie.

Inname met andere geneesmiddelen
- 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 serotonineheropnameremmers,
  tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraalwerkende analgetica of lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die met behandeling onder controle zijn of patiënten die gemakkelijk aanvallen krijgen mogen enkel met Algotra worden behandeld als dat absoluut noodzakelijk is. Er zijn

convulsies gemeld bij patiënten die behandeld werden met tramadol 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 rubriek 4.5).
- Risico van gelijktijdig gebruik van gabapentinoïden of kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van Algotra en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) of kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen kan resulteren in onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden. Omwille van deze risico's, moet het gelijktijdig voorschrijven met gabapentinoïden of deze kalmerende geneesmiddelen voorbehouden worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer een beslissing wordt gemaakt om Algotra gelijktijdig voor te schrijven met gabapentinoïden of kalmerende geneesmiddelen, moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt, en moet de behandelingsduur zo kort als mogelijk zijn.
  De patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht, is het sterk aanbevolen om de patiënten en hun hulpverleners te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).
- Adolescenten behandeld met 60 mg/kg paracetamol per dag, mogen niet gecombineerd worden toegediend met een ander antipyreticum, behalve in geval van ineffectiviteit.

Secondaire infecties
- In geval van hoge koorts of tekenen van secundaire infectie of persistentie van symptomen, moet een arts worden geraadpleegd.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)
Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Algotra kunnen tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (opioid use disorder, OUD) ontstaan. Herhaaldelijk gebruik van Algotra 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 Algotra 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).

Voordat de behandeling met Algotra 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 5 patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsspecialist worden overwogen.

Respiratoire effecten
Algotra moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met schedeltrauma, bij patiënten die vatbaar zijn voor convulsieve stoornis, galwegaandoeningen, in shocktoestand, in een veranderde bewustzijnsstaat om onbekende redenen, met problemen die het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie beïnvloeden, of met een verhoogde intracraniale druk.
Bij ernstige respiratoire insufficiëntie wordt Algotra niet aanbevolen.

Algehele anesthesie

In één onderzoek werd gemeld dat het gebruik van tramadolhydrochloride tijdens algemene anesthesie met enfluraan en lachgas de intra-operatieve recall verbeterde. Totdat er meer informatie beschikbaar is, moet het gebruik van tramadolhydrochloride tijdens lichte anesthesiegebieden worden vermeden.

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 %

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

Bijnierinsufficiëntie
Opioïde analgetica kunnen soms omkeerbare bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïdvervangingstherapie vereisen. Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn: ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

Serotoninesyndroom
Serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, werd gemeld bij patiënten die tramadol alleen of in combinatie met andere serotonerge middelen toegediend kregen (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).
Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisescalaties.
Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.
Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

Pediatrische patiënten
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.

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 termijn 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 tramadolplasmaconcentraties. Het risico van hepatotoxiciteit is mogelijk verhoogd bij gebruik van paracetamol met enzyminductoren zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidone, isoniazide, rifampicine en alcohol. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet worden overschreden (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).

- 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), triptanen, 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 serotonine heropnameremmers (SSRI's), serotoninenorepinefrine heropnameremmers (SNRI's),

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 opioïdederivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen), benzodiazepinen en barbituraten. Verhoogd gevaar voor ademhalingsdepressie die fataal kan zijn in gevallen van overdosering.

- Andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïdederivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen), barbituraten, benzodiazepinen, andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen, thalidomide, gabapentinoïden 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.

- Gabapentinoïden of kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen:
  Het gelijktijdig gebruik van opioïden met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) of kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden omwille van het additieve onderdrukkend effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moet worden gelimiteerd (zie rubriek 4.4).

  Indien medisch aangewezen, moet periodiek de protrombinetijd worden gecontroleerd als Algotra en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend omwille van meldingen van een verhoogde INR. Versterking van het effect van vitamine K-antagonisten kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses paracetamol.

- De absorptiesnelheid van paracetamol kan verhoogd worden door het gebruik van metoclopramide of domperidone en de absorptie kan verminderd worden door het gebruik van colestyramine. Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine noodzakelijk is, dan moet paracetamol minstens 1 uur voor of 4 uren na de toediening van colestyramine worden ingenomen.

- In een beperkt aantal studies verhoogde het pre- en postoperatief gebruik van de anti-emetische 5-HT3 antagonist ondansetron de nood aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.

- Afname van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, als gevolg van mogelijke inductie van het metabolisme in de lever.

- Voorzichtigheid is geboden wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname in verband wordt gebracht met hoge anion gap metabole acidose als gevolg van pyroglutamine acidose, vooral bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

- Probenicide kan de klaring van paracetamol quasi halveren door remming van de conjugatie met glucuronzuur. Een verlaging van de dosis paracetamol moet worden overwogen bij gelijktijdige behandeling met probenicide.

- Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Het chronisch/veelvuldig gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld, moet worden vermeden. Wanneer chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, moeten de hoeveelheid witte bloedcellen en de leverfunctie worden gecontroleerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten.

- *Interactie met diagnostische testen:*

De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed door de fosforwolfraamzuurmethode en de bepaling van de bloedglucose door de glucoseoxidase-peroxidasemethode.

- *Hormonale anticonceptiva/oestrogenen:*
  Vermindering van de paracetamol plasmaspiegel met mogelijk verminderde doeltreffendheid, als gevolg van inductie van het metabolism.

- Mogelijke versterking van de toxiciteit van chlooramfenicol, door remming van levermetabolisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

* Gegevens in verband met paracetamol:
Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden ingenomen, als het klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

* Gegevens in verband met tramadol hydrochloride:
Tramadol 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 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 Algotra een vaste combinatie is van actieve stoffen waaronder tramadol, mag het product niet ingenomen worden tijdens de borstvoedingsperiode.

*Gegevens in verband met paracetamol:
Paracetamol en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk, maar niet in klinisch significante hoeveelheden. Op basis van beschikbare gepubliceerde gegevens is borstvoeding niet gecontra-indiceerd bij vrouwen die geneesmiddelen gebruiken die enkel paracetamol bevatten.

* Gegevens in verband met tramadol hydrochloride:
Ongeveer 0,1 % van de 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 door 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:
Er werden geen studies uitgevoerd met de combinatie van tramadol en paracetamol.

*Gegevens in verband met paracetamol:
Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar over mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

* Gegevens in verband met tramadol hydrochloride:

Post marketing bewaking suggereert geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid. Dierstudies toonden geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid.

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.

Paracetamol heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

De volgende termen werden gebruikt om de incidentie van de bijwerkingen te rangschikken:
- Zeer vaak (≥ 1/10)
- Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
- Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Zeer zelden (< 1/10.000)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Paracetamol/tramadol

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Psychische stoornissen		Verwarde toestand Stemmingswisselingen (angst, zenuwachtigheid, euforie) Slaapstoornissen	Depressie Hallucinaties Nachtmerries Amnesie	Delirium Geneesmiddelen-afhankelijkheid	Misbruik	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid Slaperigheid	Hoofdpijn Beven	Onvrijwillige spiercontracties Paresthesie	Ataxie Convulsies Syncope Spraak-aandoeningen		Serotoninesyndroom
Oog-aandoeningen				Wazig zicht Miosis Mydriasis		
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen			Tinnitus			
Hart-aandoeningen			Hartkloppingen Tachycardie Aritmie			
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie Warmteopwellingen			

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspnoe			Hik
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea	Braken Constipatie Droge mond Diarree Abdominale pijn Dyspepsie Flatulentie	Dysfagie Melaena			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Hyperhidrose Pruritus	Huidreacties (bv. huiduitslag, urticaria)			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Albuminurie Mictiestoornissen (dysurie en urineretentie)			
Algemene aandoeningen en toedienings plaats-stoornissen			Rillingen Thoracale pijn			
Onderzoeken			Stijging van de transaminasen			
Voedings- en stofwisselings-stoornissen						Hypoglykemie

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

<u>Tramadol hydrochloride</u>

- Post-marketinggegevens van tramadol hebben zeldzame veranderingen van het warfarine-effect aan het licht gebracht, waaronder stijging van de protrombinetijd.

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloedvataandoeningen					Orthostatische hypotensie
Hartaandoeningen					Bradycardie, collaps
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Allergische reacties met respiratoire symptomen (bv. dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotis		Er zijn meldingen van verslechtering van astma, hoewel een causaal verband

			ch oedeem) en anafylaxie, respiratoire depressie		niet kon worden vastgesteld
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Veranderingen in de eetlust		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Motorische zwakte		
Psychische stoornissen	Symptomen van geneesmiddelen ontwenningssyndroom, gelijkaardig aan deze die optreden tijdens de opioïdenderving, kunnen voorkomen als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale verschijnselen.	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). Deze psychische bijwerkingen kunnen individueel variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van de persoonlijkheid en de duur van de medicatie).		Bij abrupt stoppen van tramadol hydrochloride: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesiën, oorsuizingen en ongewone CNS symptomen.	

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.

Systeem/orgaan-klasse	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet gekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Thrombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, neutropenie, hemolytische anemie, agranulocytose	Anemie
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergische reacties	Allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	Anafylactische shock
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn, diarree,		

	nausea, braken, constipatie		
Lever- en galaandoeningen	Gestoorde leverfunctie, leverfalen, levernecrose, icterus	Hepatotoxiciteit	Hepatitis
Metabolisme- en voedingsstoornissen			Metabole acidose met verhoogde anion gap*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, uitslag, zweten, angio-oedeem, urticaria	Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gemeld	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Steriele pyurie (troebele urine)	Nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Duizeligheid, malaise		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Overdosis en intoxicatie		

* Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamine acidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamine acidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering met tramadol:
In principe zijn de symptomen die men kan verwachten bij intoxicatie met tramadol gelijkaardig aan deze van andere centraalwerkende analgetica (opioïden). Deze omvatten voornamelijk miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en respiratoire depressie, die tot een ademhalingsstilstand kan leiden.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Symptomen van overdosering met paracetamol:

Bij overdosering is er een risico van ernstige levertoxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, jonge kinderen, lever- en/of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminducerende middelen en bij zeer magere volwassenen (<50 kg).

Patiënten die langdurig worden behandeld met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidone, rifampicine, sint-janskruid of andere geneesmiddelen die leverenzymen induceren, hebben ook een hoger risico op overdosering.

De levertoxiciteit treedt dikwijls pas 24 tot 48 uur na de inname op. Overdosering kan fataal zijn. In geval van overdosering moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd, zelfs als er geen symptomen zijn.

Misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, buikpijn treedt gewoonlijk op binnen de eerste 24 uur.
Een sterke overdosering (vanaf 10 g bij volwassenen en 150 mg/kg bij kinderen) veroorzaakt ernstige levertoxiciteit, met hepatische cytolyse, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, die kunnen leiden tot coma en dood. Tegelijkertijd zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaatdehydrogenase en bilirubine vastgesteld, in combinatie met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na toediening).
Abnormaliteiten in het glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen optreden.
Acuut nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich ontwikkelen, zelfs in de afwezigheid van ernstige leverbeschadiging. Hartaritmieën en pancreatitis werden gemeld.

De drempel voor levertoxiciteit kan zijn verlaagd bij aanwezigheid van hoger genoemde risicofactoren.

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

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

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

volledig verloop van de therapie. NAC-behandeling moet onmiddellijk worden opgestart wanneer een massieve overdosis wordt vermoed. Algemene ondersteunende maatregelen moeten ter beschikking zijn.

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

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

Het precieze werkingsmechanisme van de analgetische eigenschappen van paracetamol is niet bekend en zou berusten op centrale en perifere effecten.
Algotra is gepositioneerd als een niveau II-analgeticum op de WHO pijnschaal en moet als zodanig worden gebruikt door de geneesheer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tramadol 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 μg/ml (paracetamol) bereikt na 1,8 uur [(+)-tramadol/(-)-tramadol] en 0,9 uur (paracetamol) respectievelijk. De gemiddelde eliminatiehalveringstijden t1/2 zijn 5,1/4,7 uur [(+)-tramadol/ (-)-tramadol] en 2,5 uur (paracetamol).

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

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

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

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

Distributie
Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit (Vd,β= 203 ± 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 sterk gemetaboliseerd. Ongeveer 30 % van de dosis wordt in de urine uitgescheiden onder onveranderde vorm, terwijl 60 % van de dosis als metabolieten wordt uitgescheiden.

Tramadol wordt gemetaboliseerd door O-demethylering (gecatalyseerd door het enzyme CYP2D6) tot de metaboliet M1, en door N-demethylering (gecatalyseerd 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 multipele 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 evenwel 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

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.

Tramadol
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.

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

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

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:
- Povidon K29/32
- Calcium waterstof fosfaat dihydraat
- Microkristallijn cellulose
- Crospovidon type A
- Magnesiumstearaat

Tablet omhulling:
- Diethylftalaat
- Hypromellose
- Gelatine

Algotra 37,5 mg/325 mg
- Erytrosine (E127)
- Geel quinoline (E104)
- Titaandioxide (E171)
- Indigokarmijn (E132)

Algotra 75 mg/650 mg
- Erytrosine (E127)
- Geel quinoline (E104)
- Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Wit PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.

Algotra 37,5 mg/325 mg omhulde tabletten:
Verpakkingsgrootte van 2, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90 of 100 omhulde tabletten.

Algotra 75 mg/650 mg omhulde tabletten:
Verpakkingsgrootte van 2, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40 of 50 omhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Laboratoires SMB N.V.
Hersdersliedstraat 26-28
1080 Brussel

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

Algotra 37,5 mg/325 mg omhulde tabletten: BE456951
Algotra 75 mg/650 mg omhulde tabletten: BE660419

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/03/2014 (37,5 mg/325 mg) – 10/05/2022 (75 mg/650 mg)
Datum van laatste verlenging: 23/09/2020 (37,5 mg/325 mg) – 23/09/2026 (75 mg/650 mg)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring : 09/2026
Goedkeuringsdatum FAGG : 09/2026