

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 1,25 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Geelbruine, ovale, licht biconvexe tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

De dosering dient te worden aangepast aan de 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 innamen mag niet minder dan 6 uur bedragen.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Het wordt aanbevolen de behandeling te starten met een dosis van twee tabletten

Tramadol/Paracetamol Krka. Bijkomende dosissen kunnen, zo nodig, worden ingenomen maar het totale aantal tabletten per dag mag niet meer dan 8 bedragen (equivalent van 300 mg tramadol hydrochloride en 2600 mg paracetamol).

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

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tramadol/Paracetamol Krka bij kinderen tot 12 jaar is niet vastgesteld. De behandeling wordt daarom niet aanbevolen bij deze populatie.

Geriatrische patiënten

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.

Nierinsufficiëntie/ dialyse

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

Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Tramadol/Paracetamol Krka wordt gestart, moet 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 ontweningsverschijnselen 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, centraal werkende pijnstillers, opiaten of psychotrope geneesmiddelen.

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

Ernstige leverinsufficiëntie.

Epilepsie die niet onder controle wordt gehouden door een behandeling (zie rubriek 4.4).

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

- Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder mag de maximale dagdosering van 8 tabletten Tramadol/Paracetamol Krka per dag niet worden overschreden. Om een onopzettelijke overdosering te vermijden moeten patiënten worden geadviseerd om de aanbevolen dosering niet te overschrijden en niet gelijktijdig nog andere geneesmiddelen in te nemen die paracetamol (met inbegrip van geneesmiddelen die zonder recept te verkrijgen zijn) of tramadol bevatten zonder advies van een arts.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) wordt Tramadol/Paracetamol Krka niet aanbevolen.
- Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie mag Tramadol/Paracetamol Krka niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3). Het risico op overdosering van paracetamol is groter bij patiënten met alcoholisch leverlijden zonder cirrose. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie moet zorgvuldig worden overwogen om het toedieningsinterval te verlengen.
- Tramadol/Paracetamol Krka wordt niet aanbevolen bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Tramadol is niet geschikt als substitutietherapie bij opiaatverslaafde patiënten. Hoewel tramadol een opioïde agonist is, kan het de ontwenningssverschijnselen bij stopzetting van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies zijn gerapporteerd bij epilepsiegevoelige patiënten die werden behandeld met tramadol en/of andere geneesmiddelen innamen die de epilepsiedrempel verlagen, vooral selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraal werkende pijnstillers en lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die onder controle zijn met een behandeling, of patiënten die vatbaar zijn voor epilepsieaanvallen, mogen alleen met Tramadol/Paracetamol Krka worden behandeld als er dwingende redenen zijn. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die tramadol in de aanbevolen dosering kregen. Het risico kan toenemen als de dosering van tramadol hoger is dan de aanbevolen maximumdosering.
- Gelijktijdig gebruik van opioïde agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioiden 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

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van bijwerkingen van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

Populatie	Prevalentiepercentage
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afrikaans-Amerikaans	3,4% tot 6,5%
Aziatisch	1,2% tot 2%
Kaukasisch	3,6% tot 6,5%
Grieks	6,0%
Hongaars	1,9%
Noord-Europees	1% tot 2%

Postoperatief gebruik bij kinderen

Er wordt in de gepubliceerde literatuur gemeld dat tramadol, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen leidde. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol aan kinderen wordt toegediend voor postoperatieve pijnbestrijding en er dient nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, waaronder kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren.

Bijnierinsufficiëntie

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

Voorzorgen voor gebruik

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

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

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

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoproline, wordt aanbevolen.

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

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

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Tramadol/Paracetamol Krka kunnen tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (opioid use disorder, OUD) ontstaan. Herhaaldelijk gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka 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 Tramadol/Paracetamol Krka 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 alcoholgebruikstoornissen), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Tramadol/Paracetamol Krka 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.

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

Bij sommige patiënten kan een overdosering van paracetamol levertoxiciteit veroorzaken.

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

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

Natrium

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

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Concomiterend gebruik is gecontra-indiceerd met:

- *Niet-selectieve MAO-remmers*
Risico op serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.
- *Selectieve MAO-A-remmers*
Door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers.
Risico op serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.
- *Selectieve MAO-B-remmers*
Symptomen van centrale excitatie vergelijkbaar met die van een serotonerg syndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.

In geval van een recente behandeling met MAO-remmers moet men twee weken wachten voor een behandeling met tramadol mag worden gestart.

Concomiterend gebruik wordt niet aanbevolen met:

- *Alcohol*
Alcohol verhoogt het sedatieve effect van opioïde pijnstillers. Door het effect op de alertheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk worden. Consumptie van alcoholische dranken en geneesmiddelen die alcohol bevatten, moet worden vermeden.
- *Carbamazepine en andere enzyminductoren*
Risico op geringere werkzaamheid en kortere werking door een daling van de plasmaconcentraties van tramadol.
- *Opioïd agonisten-antagonisten (buprenorfine, nalbufine, pentazocine)*
Afname van het analgetisch effect door een competitieve blokkering van de receptoren, met risico op het optreden van ontweningsverschijnselen.

Voorzichtigheid is geboden bij concomiterend gebruik met

- 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 aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).
- Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine heropname remmers (SNRIs), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotonine syndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- *Andere opioïde derivaten* (waaronder antitussiva en substitutietherapie). Verhoogd gevaar voor ademhalingsdepressie die fataal kan zijn in gevallen van overdosering.
- *Andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken*, zoals andere opioïde derivaten (met inbegrip van antitussiva en substitutietherapie), andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende antihypertensiva, thalidomide en baclofen. Die geneesmiddelen kunnen een verergering van de centrale depressie teweegbrengen. Door het effect op de alertheid kan het besturen van voertuigen en het bedienen van machines gevaarlijk worden.
- Gelijktijdig gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- Sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen: Het gelijktijdig gebruik van opiaten met sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

- Indien medisch aangewezen, moet periodiek de protrombinetijd worden gecontroleerd als Tramadol/Paracetamol Krka en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend omwille van meldingen van een verhoogde INR.
- In een beperkt aantal studies verhoogde pre- of postoperatief gebruik van de anti-emetische 5-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

Aangezien Tramadol/Paracetamol Krka een vaste combinatie van werkzame stoffen is die tramadol omvat, dient het tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt.

Gegevens over paracetamol:

Onderzoeken bij dieren zijn onvoldoende om te kunnen concluderen dat er sprake is van voortplantingstoxiciteit. Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien.

Gegevens over tramadol:

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid van tramadol bij zwangere vrouwen te beoordelen. Toediening van tramadol voor of tijdens de bevalling heeft geen invloed op de contractiliteit van de baarmoeder. Bij pasgeborenen kan het veranderingen van de ademhalingsfrequentie veroorzaken, die gewoonlijk niet klinisch relevant zijn. Een langdurige behandeling tijdens de zwangerschap kan leiden tot ontwenningssymptomen bij de pasgeborene na de geboorte als gevolg van gewenning.

Borstvoeding:

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

Gegevens over paracetamol:

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

Gegevens over tramadol:

Ongeveer 0,1% van de dosis tramadol die de moeder inneemt, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een orale dosis tot 400 mg dagelijks 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 gegevens suggereren geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid. Dierproeven toonden geen effect van tramadol aan op de vruchtbaarheid. Geen fertiliteitsstudie is uitgevoerd met een combinatie van tramadol en paracetamol.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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

Tramadol kan sufheid of duizeligheid veroorzaken, die nog versterkt kunnen worden door alcohol of andere stoffen die het CZS 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 die bij meer dan 10% van de patiënten in klinische studies werden waargenomen, waren misselijkheid, duizeligheid en slaperigheid.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)
- zeer zelden ($< 1/10\ 000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Per systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen weergegeven naar frequentie:

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						Hypoglykemie
Psychische stoornissen		Verwardheid, stemmingsveranderingen, (angst, zenuwachtigheid, euforie), slaapstoornissen	Depressie, hallucinaties, nachtmerries,	delirium, afhankelijkheid van het geneesmiddel	Misbruik ¹	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid	Hoofdpijn, bevingen	Onwillekeurige spiercontracties, paresthesie, amnesie	Ataxie, epilepsieaanvallen, syncope, spreekstoornissen		
Oogaandoeningen				Wazig zicht, miosis, mydriasis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus			
Hartaandoeningen			Hartkloppingen, tachycardie,			

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

			aritmie			
Bloedvataandoeningen			Hypertensie, warmteopwellingen			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu			
Maag-darmstelselaandoeningen	Nausea	Braken, constipatie, droge mond, diarree, buikpijn, dyspepsie, flatulentie	Dysfagie, melena.			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Zweten, jeuk	Huidreacties (bijv. huiduitslag, urticaria).			
Nier- en urinewegaandoeningen			Albuminurie, mictiestoornissen (dysurie, urineretentie).			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Rillingen, pijn in de borstkas			
Onderzoeken			Verhoogde spiegels van de levertransaminasen			

¹Gemeld tijdens post marketing observaties.

Geneesmiddelfafhankelijkheid

Herhaaldelijk gebruik van Tramadol/Paracetamol Krka kan leiden tot afhankelijkheid van het geneesmiddel, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op geneesmiddelfafhankelijkheid 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 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 prothrombintijd.
- Zelden ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1\ 000$): allergische reacties met respiratoire symptomen (bv. dyspneu, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

- 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, incidenteel dysforie), veranderingen in de activiteit (gewoonlijk een vermindering, incidenteel een toename) en veranderingen in het cognitieve en sensorisch vermogen (bv. beslissingsgedrag, perceptiestoornissen).
- Er zijn meldingen van verslechtering van astma, hoewel een causaal verband niet kon worden vastgesteld.
- Zenuwstelselaandoeningen: Niet bekend: Serotoninesyndroom
- Ontwenningverschijnselen na terugtrekking van het geneesmiddel, vergelijkbaar met de onthoudingsverschijnselen bij opiaten, kunnen voorkomen als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale verschijnselen. Andere symptomen die zeer zelden werden gezien bij abrupt stoppen van tramadol hydrochloride zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesie, oorsuizingen en ongewone CZS 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 veranderde de prothrombinetijd echter niet.
- In zeer zeldzame gevallen zijn ernstige huidreacties gemeld.
- 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tramadol/Paracetamol Krka is een vaste combinatie van werkzame stoffen. In geval van overdosering kunnen tekenen en symptomen van tramadol- of paracetamoltoxiciteit of van toxiciteit van beide werkzame stoffen optreden. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Symptomen van overdosering van tramadol

In principe zijn bij een intoxicatie met tramadol symptomen te verwachten die lijken op die van andere centraal werkende pijnstillers (opiaten). Die omvatten vooral miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen waaronder coma, convulsies en ademhalingsdepressie, die een ademhalingsstilstand kan veroorzaken. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Symptomen van overdosering van paracetamol

Een overdosering is vooral een probleem bij jonge kinderen. Symptomen van overdosering van paracetamol tijdens de eerste 24 uur zijn bleekheid, misselijkheid, braken, anorexie en buikpijn. Beschadiging van de lever kan duidelijk worden 12 tot 48 uur na ingestie. Er kunnen afwijkingen van het glucosemetabolisme en metabole acidose optreden. Bij een ernstige intoxicatie kan leverfalen verergeren tot encefalopathie, coma en de dood. Er kan een acuut nierfalen met tubulusnecrose optreden, zelfs als er geen ernstige leverbeschadiging is. Er zijn ook hartritmestoornissen en pancreatitis gerapporteerd.

Leverbeschadiging is mogelijk bij volwassenen die 7,5 tot 10 g paracetamol of meer hebben ingenomen. Aangenomen wordt dat te grote hoeveelheden van een toxische metaboliet (die gewoonlijk goed wordt ontgift door glutathion bij inname van normale doses van paracetamol) zich irreversibel binden aan leverweefsel.

Spoedbehandeling:

- Onmiddellijke transfer naar een gespecialiseerde eenheid.
- De respiratoire en circulatoire functie op peil houden.
- Voor de start van de behandeling moet zo snel mogelijk na de overdosering een bloedmonster worden afgenomen om de plasmaconcentraties van paracetamol en tramadol te meten en de levertests te bepalen.
- Levertests moeten uitgevoerd worden bij de start (van de overdosering) en dat onderzoek moet om de 24 uur worden herhaald. Gewoonlijk wordt een stijging van leverenzymen (ASAT, ALAT) waargenomen; de waarden worden na één of twee weken weer normaal.
- De maag moet worden geledigd door braken op te wekken door stimulatie (als de patiënt bewust is) of een maagspoeling.
- Er moeten ondersteunende maatregelen worden gestart zoals het openhouden van de luchtwegen en het op peil houden van de cardiovasculaire functie; naloxon moet worden gebruikt om de ademhalingsdepressie tegen te gaan; epilepsieaanvallen kunnen worden gecontroleerd met diazepam.
- Tramadol wordt slechts minimaal uit het bloed geëlimineerd door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is een behandeling met hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt voor ontgiftiging bij een acute intoxicatie met tramadol/paracetamol.

Onmiddellijke behandeling van een overdosering van paracetamol is essentieel. Ook als er geen belangrijke vroege symptomen zijn, moeten de patiënten dringend naar een ziekenhuis worden verwezen voor onmiddellijke medische verzorging. Als een volwassene of adolescent de laatste 4 uur ongeveer 7,5 g paracetamol of meer heeft ingenomen of als een kind de laatste 4 uur >150 mg/kg paracetamol heeft ingeslikt, moet een maagspoeling worden uitgevoerd. De paracetamolconcentraties in het bloed moeten 4 uur of later na ingestie worden gemeten om het risico op ontwikkeling van leverbeschadiging te ramen (via het paracetamoloverdoseringsnomogram). Toediening van methionine per os of NAC intraveneus, dat een gunstig effect kan hebben tot minstens 48 uur na de overdosering, kan noodzakelijk zijn. Toediening van NAC intraveneus is vooral doeltreffend als het wordt gestart binnen 8 uur na ingestie van een overdosis. Maar ook als er meer dan 8 uur verlopen is sinds de overdosis, moet NAC worden toegediend en er moet een volledige behandelingskuur worden gegeven. De behandeling met NAC moet onmiddellijk worden gestart bij vermoeden van een massale overdosering. Algemene ondersteunende maatregelen moeten beschikbaar zijn.

Het antidotum voor paracetamol, NAC, moet zo snel mogelijk per os of intraveneus worden toegediend, ongeacht de hoeveelheid paracetamol die zou zijn ingenomen, zo mogelijk binnen 8 uur na de overdosis.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opiaten in combinatie met niet-opioïde analgetica; tramadol en paracetamol, ATC-code: N02AJ13.

Analgetica

Tramadol is een opioïde pijnstiller, die inwerkt op het centrale zenuwstelsel. Tramadol is een zuivere, niet selectieve agonist van de μ , δ , en de κ -opiatreceptoren met een hogere affiniteit voor de μ -receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot het pijnstillende effect, zijn remming van de neuronale heropname van noradrenaline en een sterkere afgifte van serotonine. Tramadol heeft een hoeststillend effect. In tegenstelling tot morfine onderdrukt tramadol in een brede range van pijnstillende doseringen de ademhaling niet. Tramadol heeft evenmin een effect op de gastro-intestinale motiliteit. De cardiovasculaire effecten zijn gewoonlijk licht. Tramadol heeft één tiende tot één zesde van de sterkte van morfine.

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

Tramadol/Paracetamol Krka is gepositioneerd als een stap II-pijnstiller volgens de WHO pijnladder en moet als zodanig worden gebruikt door de arts.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

In farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers werden na eenmalige en herhaalde orale toediening van de vaste dosis tramadol/paracetamolcombinatie geen klinisch significante veranderingen waargenomen van de kinetische parameters van de werkzame stoffen in vergelijking met de parameters van de werkzame stoffen bij gebruik in monotherapie.

Absorptie

Racemisch tramadol wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na toediening van één enkele dosis van 100 mg is ongeveer 75%. Na herhaalde toediening neemt de biologische beschikbaarheid toe tot ongeveer 90%.

Na orale toediening van tramadol/paracetamol, wordt paracetamol snel en bijna volledig geabsorbeerd. De absorptie vindt hoofdzakelijk plaats in de dunne darm. Piekplasmaconcentraties van paracetamol worden bereikt in 1 uur en veranderen niet bij concomiterende toediening van tramadol.

Orale toediening van tramadol/paracetamol met voedsel heeft geen significant effect op de piekplasmaconcentraties of op de mate van absorptie van tramadol of paracetamol; Tramadol/Paracetamol Krka mag dan ook worden toegediend ongeacht het uur van de maaltijden.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Distributie

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

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

Biotransformatie

Tramadol wordt na orale toediening sterk gemetaboliseerd. Ongeveer 30% van de dosis wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden, terwijl 60% van de dosis wordt uitgescheiden als metabolieten.

Tramadol wordt gemetaboliseerd door O-demethylering (gekatalyseerd door het enzym CYP2D6) tot de metaboliet M1 en door N-demethylering (gekatalyseerd door CYP3A) tot de metaboliet M2. M1 wordt verder gemetaboliseerd door N-demethylering en conjugatie met glucuronzuur. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van M1 is 7 uur. De metaboliet M1 heeft pijnstillende eigenschappen en is krachtiger dan het oorspronkelijke product. De plasmaconcentraties van M1 zijn meerdere malen lager dan die van tramadol en het is onwaarschijnlijk dat de bijdrage aan het klinische effect zal veranderen bij herhaalde toediening.

Paracetamol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever via twee belangrijke wegen: glucuronidering en sulfatering. De laatste weg geraakt snel verzadigd bij doseringen die hoger zijn dan de therapeutische doseringen. Een kleine fractie (kleiner dan 4%) wordt door cytochroom P450 gemetaboliseerd tot een actief intermediair product (N-acetylbenzochinonimine), dat in normale gebruiksomstandigheden snel wordt ontgiftigd door gereduceerd glutathion en in de urine wordt uitgescheiden na conjugatie met cysteine en mercaptuurzuur. Bij een massale overdosering neemt de hoeveelheid van die metaboliet echter toe.

Eliminatie

Tramadol en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van paracetamol is ongeveer 2 tot 3 uur bij volwassenen, is korter bij kinderen en iets langer bij pasgeborenen en patiënten met cirrose. Paracetamol wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door dosisafhankelijke vorming van glucuron- en sulfonconjugaatderivaten. Paracetamol wordt voor minder dan 9% in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. Bij nierinsufficiëntie neemt de halfwaardetijd van beide bestanddelen toe.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er werd geen preklinisch veiligheidsonderzoek verricht met de vaste combinatie (*tramadol en paracetamol*) om de carcinogene en mutagene effecten en effecten op de vruchtbaarheid te evalueren.

Bij de jongen van ratten die per os werden behandeld met een *combinatie van tramadol/paracetamol* werden geen teratogene effecten waargenomen die konden worden toegeschreven aan het geneesmiddel.

De *combinatie tramadol/paracetamol* is bij ratten embryotoxisch en foetotoxisch gebleken bij toediening van doseringen die toxisch waren voor de moederdieren (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), d.w.z. 8,3-maal de maximale therapeutische dosering bij de mens. Met die dosering werd geen teratogeen effect waargenomen. De toxiciteit voor het embryo en de foetus resulteert in een lager foetaal gewicht en een hogere frequentie van surnumeraire ribben. Lagere

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

doseringen die minder ernstige maternotoxische effecten hadden (10/87 en 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) hadden geen toxische effecten op het embryo of de foetus.

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

De resultaten van onderzoeken op het gebied van carcinogeen potentieel wijzen niet op een mogelijk risico van *tramadol* bij de mens.

In dierstudies met zeer hoge doseringen van *tramadol* werden effecten waargenomen op de ontwikkeling van de organen, de ossificatie en de neonatale sterfte in samenhang met toxiciteit voor de moederdieren. Er zijn geen effecten op de reproductie, vruchtbaarheid en de ontwikkeling van de nakomelingen. *Tramadol* gaat door de placenta. Mannelijke noch vrouwelijke vruchtbaarheid werd beïnvloed.

In uitgebreide onderzoeken waren er geen aanwijzingen van een relevant genotoxisch risico met paracetamol in therapeutische (d.w.z. niet-toxische) doseringen.

In langetermijnstudies bij ratten en muizen werden geen relevante tumorigene effecten waargenomen bij toediening van niet-hepatotoxische doseringen van *paracetamol*.

Dierstudies en uitgebreide ervaring bij patiënten hebben tot op heden geen bewijs voor reproductietoxiciteit gegeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Gepregelatineerd zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Geel ijzeroxide (E172)
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

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

RVG 116215

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 januari 2015

Datum van laatste verlenging: 5 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 5 oktober 2024.