

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tramadol HCl/Paracetamol Accord 37,5 mg/325 mg bruistablet

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén bruistablet bevat 37,5 mg tramadolhydrochloride en 325 mg paracetamol.

Hulpstoffen: Elke bruistablet bevat 0,33 mg sojaolie, 12,5 mg sucrose en 10,06 mmol (of 231,49 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Bruistablet.

Witte tot vaalwitte, ronde, platte, gespikkelde tabletten met schuin aflopende randen en sinaasappelgeur, op beide zijden onbedrukt.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Tramadol HCl/Paracetamol Accord bruistabletten zijn aangewezen voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige pijn.

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

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

Het gebruik van Tramadol HCl/Paracetamol Accord moet beperkt worden tot patiënten met matige tot ernstige pijn waarvan verondersteld wordt dat de behandeling de combinatie van tramadolhydrochloride 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 tramadolhydrochloride en 2600 mg paracetamol) per dag mag niet worden overschreden. Het interval tussen twee doseringen mag niet minder dan 6 uur bedragen.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Een initiële dosis van twee Tramadol HCl/Paracetamol Accord bruistabletten (equivalent aan 75 mg tramadolhydrochloride en 650 mg paracetamol) wordt aanbevolen. Bijkomende dosissen kunnen, zo nodig, worden ingenomen maar het totale aantal tabletten per dag mag niet meer dan 8 bedragen (equivalent van 300 mg tramadolhydrochloride en 2600 mg paracetamol). Het interval tussen twee doseringen mag niet minder dan 6 uur bedragen.

Tramadol HCl/Paracetamol Accord mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt noodzakelijk (zie ook rubriek 4.4). Als herhaaldelijk gebruik of een langdurige behandeling met Tramadol HCl/Paracetamol Accord 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

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

#### Ouderen

In de regel is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten (tot 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk.

Bij oudere patiënten (ouder dan 75 jaar) kan de uitscheiding zijn verlengd. In dat geval dient het doseringsinterval aan de hand van de behoefte van de patiënt te worden verlengd.

#### 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 (zie ook rubriek 4.4).

#### 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 HCl/Paracetamol Accord niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik

Bruistabletten moeten worden opgelost in een glas drinkwater alvorens ze worden ingenomen

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen), of voor pinda's of soja.
- Acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, centraalwerkende pijnstillers, opiaten of psychotrope geneesmiddelen.
- Tramadol HCl/Paracetamol Accord 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).

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

- Bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. De maximale dagdosering van 8 tabletten Tramadol HCl/Paracetamol Accord mag 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 tramadolhydrochloride bevatten zonder advies van een arts.

- Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) wordt Tramadol HCl/Paracetamol Accord niet aanbevolen.
- Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie is Tramadol HCl/Paracetamol Accord gecontra-indiceerd (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 HCl/Paracetamol Accord wordt niet aanbevolen bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Tramadolhydrochloride is niet geschikt als substitutietherapie bij opiaatverslaafde patiënten. Hoewel tramadolhydrochloride een opioïde agonist is, kan het de ontwenningverschijnselen bij stopzetting van morfine niet onderdrukken.
- Convulsies zijn gerapporteerd bij epilepsiegevoelige patiënten die werden behandeld met tramadolhydrochloride en/of andere geneesmiddelen innamen die de epilepsiedrempel verlagen, vooral selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraalwerkende pijnstillers en lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die onder controle zijn met een behandeling, of patiënten die vatbaar zijn voor epilepsieaanvallen, mogen alleen met Tramadol HCl/Paracetamol Accord worden behandeld als er dwingende redenen zijn. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die tramadolhydrochloride in de aanbevolen dosering kregen. Het risico kan toenemen als de dosering van tramadolhydrochloride hoger is dan de aanbevolen maximumdosering.
- Gelijktijdig gebruik van opioïde agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

- 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            | Prevalentie % |
|----------------------|---------------|
| 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.

### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden 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

Opiïde 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.

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

Gelijktijdig gebruik van Tramadol HCl/Paracetamol Accord 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 Tramadol HCl/Paracetamol Accord 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.

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).

Zelfs bij therapeutische doses kunnen tolerantie, fysieke en/of psychologische afhankelijkheid optreden. De klinische behoefte voor pijnbehandeling dient regelmatig te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.2). Bij opioïdafhangelijke patiënten en bij patiënten met een verleden van geneesmiddelenmisbruik en geneesmiddelenafhankelijkheid, dient de behandeling enkel gedurende een korte periode gebruikt te worden en onder strikt medisch supervisie te staan. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Tramadol HCl/Paracetamol Accord 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 ontwenningreacties, zoals bij stopzetting van opiaten, kunnen zelfs bij therapeutische dosering en bij een korte termijn behandeling optreden. (zie rubriek 4.8). Als een patiënt geen behandeling met Tramadol HCl/Paracetamol Accord meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen, vooral na langdurige behandeling. Gevallen van afhankelijkheid en misbruik zijn zelden gemeld (zie rubriek 4.8).

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

## 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 dosisesescalaties.

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.

Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv. chronisch alcoholisme), alsmede bij patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoproline, wordt aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat 231,49 mg natrium per bruistablet, overeenkomend met 11,57% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium voor volwassenen.

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis van dit geneesmiddel (8 bruistabletten) is equivalent aan 92,56% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium.

Tramadol HCl/Paracetamol Accord bruistabletten worden als hoog in natrium beschouwd. Daarmee dient vooral rekening te worden gehouden met mensen die een zoutarm dieet volgen.

## Sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

*Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd met:*

- Niet-selectieve MAO-remmers  
Risico op serotoninesyndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.
- Selectieve MAO-A-remmers  
Door extrapolatie van niet-selectieve MAO-remmers. Risico op serotoninesyndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma.
- Selectieve MAO-B-remmers  
Symptomen van centrale excitatie vergelijkbaar met die van een serotoninesyndroom: diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid en zelfs coma. In geval van een recente behandeling met MAO-remmers moet twee weken worden gewacht voor een behandeling met tramadolhydrochloride mag worden gestart.

*Gelijktijdig 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.
- Opioid 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 gelijktijdig gebruik met:*

- Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (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 heropnameremmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine heropnameremmers (SNRIs), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine, kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Andere opioïde derivaten (waaronder antitussiva en substitutietherapie), benzodiazepinen en barbituraten: hoger risico op ademhalingsdepressie, die in geval van overdosering fataal kan zijn.
- 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, centraalwerkende 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.
- Sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen: het gelijktijdig gebruik van opiaten met sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante medicijnen 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).
- Zoals medisch aangewezen, dient een periodieke evaluatie van de protrombinetijd te worden uitgevoerd wanneer Tramadol HCl/Paracetamol Accord en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend, vanwege meldingen van een verhoogde INR.
- In een beperkt aantal studies verhoogde pre- of postoperatief gebruik van de anti-emetische 5-HT<sub>3</sub>- antagonist ondansetron de behoefte aan tramadolhydrochloride 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 HCl/Paracetamol Accord een vaste combinatie van werkzame stoffen is die tramadolhydrochloride omvat, dient het tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt.

Gegevens over paracetamol:

Onderzoek bij dieren is onvoldoende om conclusies te trekken over de reproductietoxiciteit. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen duiden niet op malformatie, of foetale / neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien.

Gegevens over tramadolhydrochloride:

Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid van tramadolhydrochloride bij zwangere vrouwen te evalueren. Toediening van tramadolhydrochloride 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 HCl/Paracetamol Accord een vaste combinatie van werkzame stoffen is die tramadolhydrochloride omvat, dient het niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding, of dient de borstvoeding te worden stopgezet tijdens de behandeling met Tramadol HCl/Paracetamol Accord. Stopzetting van de borstvoeding is doorgaans niet nodig na slechts één dosis Tramadol HCl/Paracetamol Accord.

Gegevens over paracetamol:

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

Gegevens over tramadolhydrochloride:

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 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.

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

Tramadolhydrochloride 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 frequentste bijwerkingen in klinische studies die werden uitgevoerd met de combinatie paracetamol/tramadol, waren nausea, duizeligheid en slaperigheid. Die bijwerkingen werden waargenomen bij meer dan 10% van de patiënten.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: 1/10

Vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Zelden:  $1/10.000$ ,  $< 1/1000$

Zeer zelden:  $< 1/10.000$

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

- Niet bekend: hypoglykemie

*Psychische stoornissen:*

- Vaak: verwardheid, stemmingsveranderingen (angst, zenuwachtigheid, euforie), slaapstoornissen
- Soms: depressie, hallucinaties, nachtmerries
- Zelden: delirium, afhankelijkheid van het geneesmiddel

*Zenuwstelselaandoeningen:*

- Zeer vaak: duizeligheid, slaperigheid
- Vaak: hoofdpijn, bevingen
- Soms: onwillekeurige spiercontracties, paresthesie, amnesie
- Zelden: ataxie, convulsies, syncope, spraakstoornissen

*Oogaandoeningen:*

- Zelden: wazig zicht, miosis, mydriasis

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:*

- Soms: tinnitus

*Hartaandoeningen:*

- Soms: palpataties, tachycardie, aritmie

*Bloedvataandoeningen:*

- Soms: hypertensie, opvliegers

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

- Soms: dyspnoe

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

- Zeer vaak: nausea
- Vaak: braken, constipatie, droge mond, diarree, buikpijn, dyspepsie, flatulentie
- Soms: dysfagie, melena

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

- Vaak: zweten, jeuk
- Soms: huidreacties (e.g. huiduitslag, urticaria)

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

- Soms: albuminurie, mictiestoornissen (dysurie en urineretentie)



### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

- Soms: rillingen, pijn in de borstkas

### *Onderzoeken:*

- Soms: levertransaminasen verhoogd

### Postmarketinggegevens

Zeer zelden: misbruik.

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.
- Post-marketinggegevens van tramadol hebben zeldzame veranderingen van het warfarine-effect aan het licht gebracht, waaronder stijging van de protrombinetijd.
- Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): allergische reacties met respiratoire symptomen (bv. dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.
- Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): 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 opgetogenheid, incidenteel dysforie), veranderingen in de activiteit (gewoonlijk een vermindering, incidenteel 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 onthoudingsreacties, 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 tramadolhydrochloride zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesie, oorsuizingen en ongewone CZS-symptomen.
- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: 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 hypoprotrombinemie kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend met warfarine-achtige stoffen. In andere studies veranderde de protrombinetijd echter niet.
- Er zijn zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties gemeld.
- Voedings- en stofwisselingsstoornissen: gevallen van pyroglutaminezuur acidose (PGA) zijn gemeld met frequentie niet bekend als paracetamol alleen of tegelijkertijd met flucloxacilline gebruikt werd, met name bij patiënten met risicofactoren daarvoor en na langdurige behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Tramadol HCl/Paracetamol Accord is een vaste combinatie van werkzame stoffen. In geval van overdosering kunnen tekenen en symptomen van tramadolhydrochloride- of paracetamoltoxiciteit of van toxiciteit van beide werkzame stoffen optreden.

*Symptomen van overdosering van tramadolhydrochloride:*

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

Serotoninesyndroom werd ook gemeld. *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.
- Tramadolhydrochloride 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 HCl/Paracetamol Accord.

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 N-acetylcysteïne (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.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### **ANALGETICA**

Tramadol is een opioïde pijnstillers, die inwerkt op het centrale zenuwstelsel. Tramadol is een zuivere, niet selectieve agonist van de  $\mu$ ,  $\delta$ , en de  $\kappa$ -opiatreceptoren met een hogere affiniteit voor de  $\mu$ -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 HCl/Paracetamol Accord is gepositioneerd als een stap II-pijnstillers volgens de WHO pijnladder en moet als zodanig worden gebruikt door de arts.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Tramadolhydrochloride 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 een tramadolhydrochloride/paracetamol (37,5 mg + 325 mg) bruistablet worden gemiddelde piekplasmaconcentraties van 94,1 ng/ml voor racemisch tramadol en 4,0  $\mu$ g/ml voor paracetamol bereikt na respectievelijk 1,1 uur (racemisch tramadol) en 0,5 uur (paracetamol). De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden ( $t_{1/2}$ ) zijn 5,7 uur voor racemisch tramadol en 2,8 uur voor paracetamol.

In farmacokinetische studies bij gezonde vrijwilligers werden na eenmalige en herhaalde orale toediening van Tramadol HCl/Paracetamol Accord 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 toediening van Tramadol HCl/Paracetamol Accord wordt paracetamol per os 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 tramadolhydrochloride.

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

#### *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 cysteïne 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**

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.

Er werd geen preklinisch veiligheidsonderzoek verricht met de vaste combinatie (tramadolhydrochloride 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 tramadolhydrochloride/paracetamol werden geen teratogene effecten waargenomen die konden worden toegeschreven aan het geneesmiddel.

De combinatie tramadolhydrochloride/paracetamol is bij ratten embryotoxisch en foetotoxisch gebleken bij toediening van doseringen die toxisch waren voor de moederdieren (50/434 mg/kg tramadolhydrochloride/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 doseringen die minder ernstige maternotoxische effecten hadden (10/87 en 25/217 mg/kg tramadolhydrochloride/paracetamol) hadden geen toxische effecten op het embryo of de foetus.

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

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

In dierstudies met zeer hoge doseringen van tramadolhydrochloride 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 passeert 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 de mens hebben tot op heden geen bewijs voor reproductietoxiciteit gegeven.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij citroenzuur (E330)

Monobasisch natriumcitraat (E331)

Natriumwaterstofcarbonaat (E500)

Watervrij natriumcarbonaat (E500)

Povidon K 25 (E1201)

Natriumsaccharine (E954)

Acesulfaam-K (E950)

Polyethyleenglycol 6000 (E1521)

Sinaasappelsmaakstof (bevat maïs maltodextrine, suiker, soja-lecithines (E322), siliconendioxide (E551), natuurlijke smaakstoffen)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Surlyn strip (papier / PE / 15 µm aluminium / Surlyn) verpakkingen à: 10, 20, 30, 50, 60 of 100 tabletten

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

Tramadol HCl/Paracetamol Accord 37,5 mg/325 mg bruistablet: RVG 126661

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9 en 5.3: 27 april 2023.