

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof: Eén filmomhulde tablet bevat 1,878 mg lactose monohydraat (= 1,784mg lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Lichtgele filmomhulde tabletten gemarkeerd met het logo ∞ van de fabrikant aan één zijde en "T5" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZALDIAR is bestemd voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige pijn.

ZALDIAR mag uitsluitend worden toegepast bij patiënten met matige tot ernstige pijn waarvoor behandeling met een combinatie van tramadol en paracetamol nodig is (zie ook rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

ZALDIAR mag uitsluitend worden toegepast bij patiënten met matige tot ernstige pijn waarvoor behandeling met een combinatie van tramadol en paracetamol nodig is.

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 twee tabletten ZALDIAR. Aanvullende doses kunnen zo nodig worden ingenomen maar het totale aantal tabletten per dag mag niet meer dan 8 bedragen (overeenkomend met 300 mg tramadol en 2600 mg paracetamol).

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

ZALDIAR mag in geen geval langer toegediend worden dan strikt nodig is (zie ook rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Als herhaald gebruik of een langdurige behandeling met ZALDIAR nodig 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 werkzaamheid en het veilige gebruik van ZALDIAR zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar en gebruik wordt daarom niet aanbevolen in 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 nier en/of leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt.

Leverinsufficiëntie

De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met nier en/of 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). Omwille van de aanwezigheid van paracetamol, mag ZALDIAR niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening:

Oraal gebruik.

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

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Zaldiar wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica, opioïden of psychotrope middelen;
- gebruik van monoamino-oxidase-remmers of minder dan 2 weken na stopzetting van gebruik hiervan (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie);
- ernstige leverfunctiestoornissen;
- epilepsie die niet onder controle is door middel van behandeling (zie rubriek 4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

- Bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar en ouder mag de maximale dosis van 8 tabletten ZALDIAR per dag niet worden overschreden. Om ongewilde overdosering te voorkomen, moet aan patiënten worden aangeraden om de aanbevolen dosis niet te overschrijden en geen andere paracetamol- (ook welke zonder voorschrift verkrijgbaar zijn) of tramadolhydrochloride-bevattende producten gelijktijdig in te nemen zonder een arts te raadplegen.
- In ernstige gevallen van nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/mm) wordt ZALDIAR niet aanbevolen.
- Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen mag ZALDIAR niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). De risico's van een paracetamol-overdosis zijn groter bij patiënten met een niet-cirrhotische alcoholische leveraandoening. Bij minder ernstige leverfunctiestoornissen moet een verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig worden overwogen.
- Bij ernstige ademhalingsinsufficiëntie wordt het gebruik van ZALDIAR niet aanbevolen.
- Tramadol is niet geschikt als substituut voor opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïd-agonist is, kan tramadol de symptomen van morfineonthouding niet onderdrukken.

- Convulsies zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met tramadol en gevoelig zijn voor aanvallen of andere geneesmiddelen nemen die de aanvalsdrempel kunnen verlagen, in het bijzonder selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, centraal-werkende analgetica of lokale anesthetica. Epilepsiepatiënten die met behandeling onder controle zijn of patiënten die ontvankelijk zijn voor aanvallen, mogen alleen met ZALDIAR worden behandeld als dat absoluut noodzakelijk is. Bij patiënten die behandeld werden met tramadol in de aanbevolen dosis zijn convulsies gemeld. Het risico kan toenemen wanneer de tramaldosis de hoogst geadviseerde dosis overschrijdt.
- Gelijktijdig gebruik van opioïd-agonisten-antagonisten (nalbufine, buprenorfine, pentazocine) wordt afgeraden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Serotoninesyndroom

Serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, werd gemeld bij patiënten die tramadol alleen of in combinatie met andere serotonerge middelen toegediend kregen (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisescalaties.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van <bijwerkingen> van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

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

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

Postoperatief gebruik bij kinderen

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

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie

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

Bijnierinsufficiëntie

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

Voorzorgen bij gebruik

Risico's gerelateerd aan gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen

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

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-oxoprolone, wordt aanbevolen.

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

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

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Zaldiar kunnen tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (opioïd use disorder, OUD) ontstaan. Herhaaldelijk gebruik van Zaldiar 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 Zaldiar 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, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Zaldiar 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. ZALDIAR moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een craniaal trauma, met een aanleg voor convulsieve aandoeningen, galwegaandoeningen, in een toestand van shock, in een toestand van veranderd bewustzijn van onbekende oorzaak, met problemen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie, of met een verhoogde intracraniale druk.

Bij sommige patiënten kan paracetamol bij overdosering leiden tot levertoxiciteit.

Symptomen van onthoudingsverschijnselen, vergelijkbaar met de onthoudingsverschijnselen bij opiaten, kunnen voorkomen zelfs bij therapeutische doseringen en voor korte termijn behandeling (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt niet meer met tramadol 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 bleek het gebruik van tramadol gedurende algemene anesthesie met enfluraan en stikstofoxide intraoperatieve herinneringen te bevorderen. Tot verdere informatie beschikbaar is, moet het gebruik van tramadol gedurende lichte anesthesie vermeden worden.

Zaldiar tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik met de volgende middelen is gecontra-indiceerd:

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 ook hierbij het risico op 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 2 weken worden gewacht vóór aanvang van de behandeling met tramadol.

Gelijktijdig gebruik met de volgende middelen wordt niet aanbevolen:

Alcohol

Alcohol versterkt het sedatieve effect van opioïd-analgetica. De invloed op de waakzaamheid kan gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en van geneesmiddelen met alcohol.

Carbamazepine en andere enzyminductoren

Risico van verminderde werkzaamheid en kortere werkingsduur door lagere tramadolplasmaconcentraties.

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

Verminderd analgetisch effect door competitieve blokkering van de receptoren met kans op het optreden van onthoudingsverschijnselen.

Met gelijktijdig gebruik van de volgende middelen moet rekening worden gehouden:

- 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 heropnameremmers (SSRIs), serotonine-norepinefrine heropname remmers (SNRIs), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Andere opioïdderivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen).
Verhoogd gevaar voor ademhalingsdepressie die fataal kan zijn in gevallen van overdosering.
- Andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïdderivaten (waaronder antitussiva en substitutiebehandelingen), andere anxiolytica, hypnotica, sedatieve antidepressiva, sedatieve antihistaminica, neuroleptica, centraal werkende antihypertensieve middelen, thalidomide en baclofen
Deze geneesmiddelen kunnen de onderdrukking van het centrale zenuwstelsel versterken. De invloed op de waakzaamheid kan gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.
- Kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen (bijvoorbeeld barbituraten)
Het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het additief remmende effect op het CZS. De dosis van Zaldiar en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).
- Het gelijktijdige gebruik van Zaldiar met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- Indien medisch noodzakelijk, moet de protrombinetijd periodiek worden gecontroleerd als ZALDIAR en warfarine-achtige stoffen gelijktijdig worden toegediend. Dit gelet op meldingen van een verhoogde INR.
- In een beperkt aantal studies was te zien dat pre- of post-operatieve toediening van de anti-emetisch 5-HT₃ antagonist ondansetron de behoefte aan tramadol verhoogde in patiënten met post-operatieve 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

ZALDIAR is een vaste combinatie van werkzame stoffen waaronder tramadol en dient daarom niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Gegevens in verband met paracetamol

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

Gegevens in verband met tramadol

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid van tramadol bij zwangere vrouwen te beoordelen. Tramadol toegediend vóór of tijdens de bevalling heeft geen invloed op de contractiliteit van de uterus. Bij neonaten kan tramadol veranderingen in de ademhalingsfrequentie veroorzaken die echter meestal niet klinisch relevant zijn. Langdurig gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot onthoudingsverschijnselen in de pasgeborene na de bevalling, als een gevolg van gewenning.

Borstvoeding

ZALDIAR is een vaste combinatie van werkzame stoffen waaronder tramadol en mag daarom niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de

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

Gegevens in verband met paracetamol:

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

Gegevens in verband met tramadol:

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

Vruchtbaarheid:

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

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

Tramadol kan slaperigheid en duizeligheid veroorzaken, die nog versterkt kunnen worden door het gebruik van alcohol en andere middelen die een onderdrukkend effect hebben op het centraal zenuwstelsel. 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:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaa ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)

Zeervelden ($<1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Hartaandoeningen:

- Soms: hartkloppingen, tachycardie, aritmie.

Oogaandoeningen:

- Zelden: wazig zicht, miose, mydriase

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

- Soms: tinnitus

Maagdarmstelselaandoeningen:

- Zeervaa: misselijkheid
- Vaak: braken, constipatie, droge mond, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, flatulentie
- Soms: dysfagie, melena

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

- Soms: rillingen, thoracale pijn

Onderzoeken:

- Soms: stijging van de transaminases

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- Niet bekend: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen:

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

Psychische stoornissen:

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

Post marketing surveillance:

- Zeer zelden: misbruik.

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- Soms: dyspneu.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

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

Bloedvataandoeningen:

- Soms: hypertensie, warmteopwellingen

Geneesmiddelafhankelijkheid

Herhaaldelijk gebruik van Zaldiar 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).

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

Tramadol

- orthostatische hypotensie, bradycardie, collaps (tramadol);
- uit post-marketinggegevens van tramadol zijn zeldzame veranderingen van het warfarine-effect naar voren gekomen, waaronder stijging van de protrombinetijd;
- zeldzame gevallen ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) van allergische reacties met ademhalingssymptomen (bijv. dyspneu, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie;
- zeldzame gevallen ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) van veranderingen in de eetlust, motorische zwakte en ademhalingsdepressie;
- na toediening van tramadol kunnen psychische bijwerkingen optreden die individueel kunnen variëren in intensiteit en aard (afhankelijk van de persoonlijkheid en van de duur van de medicatie), waaronder stemmingswisselingen (gewoonlijk euforische stemming, incidenteel dysforie), veranderingen in de activiteit (gewoonlijk vermindering, incidenteel toename) en veranderingen in de cognitieve en sensorische vermogens (bijv. beslisgedrag, perceptiestoornissen);
- zenuwstelselaandoeningen. Niet bekend: Serotoninesyndroom
- er zijn meldingen van verslechtering van astma ofschoon een causaal verband niet kon worden vastgesteld;
- ontwenningsverschijnselen na terugtrekking van het geneesmiddel, vergelijkbaar met de onthoudingsverschijnselen bij opiaten, kunnen als volgt optreden: agitatie, angst, nervositeit, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale verschijnselen. Andere symptomen, welke zeer zelden zijn waargenomen wanneer tramadolhydrochloride abrupt gestopt wordt, omvatten:

paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesie, tinnitus en ongebruikelijke symptomen van het centrale zenuwstelsel.

- 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 trombocytopenie 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.
- Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering met tramadol

In principe zijn de symptomen die men kan verwachten bij intoxicatie met tramadol gelijk aan die van andere centraal werkende analgetica (opioïden): voornamelijk miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot zelfs coma, convulsies en ademhalingsdepressie die tot ademhalingsstilstand kan leiden.

Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Symptomen van overdosering met paracetamol

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

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

Spoedbehandeling:

- Onmiddellijk overbrengen naar een gespecialiseerde afdeling van een ziekenhuis.
- Ondersteun de ademhaling en de circulatie.
- Voorafgaand aan de behandeling moet zo snel mogelijk na de overdosering een bloedmonster worden afgenomen om de plasmaconcentratie van paracetamol en tramadol te bepalen en leverfuncties te testen.
- Voer leverfunctietesten zo snel mogelijk na de overdosering uit en herhaal deze elke 24 uur. Een toename in de leverenzymen (ASAT, ALAT) wordt doorgaans waargenomen. Deze leverenzymen zijn na 1 tot 2 weken weer op normale waarden.

- De maag ledigen door braken op te wekken 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 kan worden gebruikt om de ademhalingsdepressie 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 ZALDIAR door uitsluitend hemodialyse of hemofiltratie niet geschikt als detoxificatie.

Onmiddellijke behandeling is essentieel bij een overdosering met paracetamol. Ondanks afwezigheid van belangrijke vroege symptomen, moeten patiënten met spoed worden doorgestuurd 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 worden gemeten teneinde het risico van het ontwikkelen van leverbeschadiging te kunnen beoordelen (via het paracetamol overdoseringsnomogram). Orale toediening van methionine of intraveneuze toediening van N-acetylcysteïne (NAC) - dat 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 8 uur na inname van de overdosis wordt gestart. Desondanks zou NAC ook nog moeten worden toegediend als de aanmelding van de overdosering meer dan 8 uur geleden is en deze toediening dient gedurende de gehele behandeling te worden voortgezet. NAC-behandeling zou onmiddellijk moeten opstarten wanneer een massieve overdosis wordt vermoed. Algemene ondersteunende maatregelen moeten ter beschikking zijn.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Tramadol, combinatieproducten.
ATC-code: N02 AJ 13

ANALGETICA

Tramadol is een opioïdanalgeticum dat op het centraal zenuwstelsel werkt. Tramadol is een zuivere niet-selectieve agonist van de mu-, delta- en kappa-opioïdreceptoren met een hogere affiniteit voor de mu-receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot het analgetische effect, zijn remming van de neuronale heropname van noradrenaline en bevordering van serotonineafgifte. Tramadol heeft een antitussief effect. In tegenstelling tot morfine veroorzaakt een brede range van analgetische doses tramadol geen ademhalingsonderdrukking. Ook de gastro-intestinale motiliteit verandert niet. 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 berust op centrale en perifere effecten. ZALDIAR is gepositioneerd als een stap II analgeticum volgens de WHO pijnladder en moet als zodanig worden gebruikt door de arts.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tramadol wordt toegediend als racemisch mengsel en de (-) en de (+) vormen van tramadol en zijn metaboliet M1 zijn in het bloed aantoonbaar. Hoewel tramadol na toediening snel geabsorbeerd wordt, verloopt de absorptie langzamer (en is de halfwaardetijd langer) dan die van paracetamol.

Na één enkele orale toediening van een tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) tablet wordt een piekplasmaconcentratie van 64,3/55,5 ng/ml (+)tramadol/(-)tramadol bereikt na 1,8 uur en 4,2 microgram/ml paracetamol na 0,9 uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden $t_{1/2}$ zijn 5,1/4,7 uur voor (+)tramadol/(-)tramadol en 2,5 uur voor paracetamol.

Tijdens farmacokinetische studies met enkelvoudige en herhaalde orale toediening van ZALDIAR aan gezonde vrijwilligers is geen klinisch significante verandering in de farmacokinetische parameters van elk van de actieve bestanddelen waargenomen ten opzichte van de parameters bij gebruik van de actieve bestanddelen afzonderlijk.

Absorptie

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

Na orale toediening van ZALDIAR wordt paracetamol snel en vrijwel volledig geabsorbeerd, hoofdzakelijk in de dunne darm. Piekplasmaconcentraties van paracetamol worden na één uur bereikt en worden niet veranderd door een gelijktijdige toediening van tramadol.

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

Distributie

Tramadol heeft een hoge weefselaffiniteit ($V_{d,0} = 203 \pm 40$ l). Het heeft een plasma-eiwitbinding van ongeveer 20%.

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

Metabolisme

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

Tramadol wordt via *O*-demethylering (gekatalyseerd door het enzym CYP2D6) gemetaboliseerd tot de metaboliet M1, en door *N*-demethylering (gekatalyseerd door het enzym 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 krachtiger dan het oorspronkelijke product. De plasmaconcentraties van M1 zijn verscheidene malen lager dan die van tramadol en de bijdrage aan het klinische effect verandert waarschijnlijk niet bij meervoudige dosering.

Paracetamol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via twee belangrijke wegen: glucuronidatie en sulfonconjugatie. Deze laatste weg kan bij doses 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 wordt uitgescheiden. Bij ruime overdosering neemt de hoeveelheid van die metaboliet echter toe.

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er zijn geen preklinische studies uitgevoerd met de vaste combinatie tramadol en paracetamol met het doel om carcinogene of mutagene effecten of effecten op de vruchtbaarheid te beoordelen. Bij de nakomelingen van ratten die oraal waren behandeld met de combinatie tramadol/paracetamol zijn 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 dosis die toxisch was voor het moederdier (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), d.w.z. 8,3 maal de maximale therapeutische dosis bij de mens. Bij deze dosis werden geen teratogene effecten waargenomen. De toxiciteit voor het embryo en de foetus leidt tot een verminderd foetaal gewicht en een verhoogd aantal boventallige ribben. Lagere doses, die minder toxisch zijn voor het moederdier (10/87 en 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), hadden geen toxische effecten bij het embryo of de foetus.

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

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

Dierstudies met tramadol lieten, bij zeer hoge doses, effecten op de orgaanontwikkeling, ossificatie en neonatale mortaliteit, geassocieerd met toxiciteit voor het moederdier zien. Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid, de reproductie en de ontwikkeling van de nakomelingen. Tramadol passeert de placenta. Mannelijke noch vrouwelijke vruchtbaarheid werd beïnvloed. Uitgebreid onderzoek heeft geen aanwijzingen gegeven dat therapeutische (dat wil zeggen niet-toxische) doses van paracetamol een relevant genotoxisch risico opleveren.

Langetermijnstudies bij ratten en muizen gaven geen bewijs voor relevante tumor verwekkende effecten bij niet-hepatotoxische doses 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:

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

Filmomhulling:

hypromellose
lactose monohydraat
titaandioxide (E171)
macrogol 6000
geel ijzeroxide (E172)
propyleenglycol
talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ZALDIAR tabletten zijn verpakt in papier/PET/aluminium-PVC blisterverpakkingen.

Dozen met 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

ZALDIAR tabletten zijn verpakt in papier/PET/aluminium-PVC geperforeerde

eenheidsblisterverpakkingen met 2x1, 10x1, 20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 70x1, 80x1, 90x1 en 100x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Grünenthal B.V.

De Corridor 21K

3621 ZA Breukelen

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

RVG 28113

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2003

Datum van laatste verlenging: 05 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 12 december 2024