170 mm

260 mm

FEBREX -TM Tablet
Paracetamol & Tramadol Hydrochloride Tablets

PRESENTATION
Box of 20 tablets

COMPOSITION
ach film Coated tablet contains :
Paracetamol Ph.Eur ……325 mg
Tramadol Hydrochloride Ph.Eur …… 37.5 mg

olours : Titanium Dioxide & Iron Oxide Yellow

THERAPEUTIC CLASS
nalgesic ,Antipyretic

HARMACOLOGY
Tramadol is an opioid analgesic that acts on the central nervous system. Tramadol is a pure and non-selective agonist of μ , δ and κ opioid receptors , having a higher affinity for the μ receptor . Other mechanisms that contribute to its analgesic effect are inhibition of uronal reuptake of norepinephrine and an increased release of serotonin. Tramadol has also an antitussive effect. Unlike morphine, a wide range of analgesic doses of tramadol has no respiratory depressant effect . Similarly, gastrointestinal motility does not change . Cardiovascular effects are usually mild . The potency of tramadol is considered to be one-tenth **to** one-sixth that of morphine .
The precise mechanism of action of analgesic paracetamol is unknown and could involve central and peripheral effects. Tramadol / Paracetomol is positioned as a step II analgesic in WHO pain ladder and should be utilized accordingly by physician.

PHARMACOKINETICS

Tramadol is administered as racemic form and [-] and [+] forms of tramadol and its metabolite M1 are detected in the blood. Although tramadol is rapidly absorbed after administration, its absorption is slower and its half life longer than paracetamol.

After a single oral administration of one tablet of tramadol / paracetamol (37.5 mg/325 mg) , peak plasma concentrations of 64.3 / 55.5 ng / ml [(+) - tramadol / (-)- tramadol] and 4.2 μg / ml (paracetamol) were reached after 1.8 hours [(+) - tramadol / (-)- tramadol] and 0.9 hours (paracetamol) **respectively** . The mean elimination half lives $t_{1/2}$ are 5.1 / 4.7 hours [(+) - tramadol / (-)- tramadol] and 2.5 hours (paracetamol).

In pharmacokinetic studies in healthy volunteers after single and repeated oral administration of tramadol / acetaminophen, no clinically significant changes in the kinetic parameters of each active substance were observed compared to the parameters of the active ingredients used alone.

Absorption
The racemic tramadol is rapidly and almost completely absorbed after oral administration. The mean absolute bioavailability of a single 100 mg dose is approximately 75%. After repeated administration, the bioavailability increases to about 90%.
After administration **of** Febrex TM, the oral absorption of paracetamol is rapid and almost complete and occurs primarily in the small intestine. Peak plasma concentrations of paracetamol reached within an hour and are not affected by concomitant administration of tramadol

Concomitant administration of Febrex TM with food has no significant effect on the plasma concentrations or on the extent of absorption of tramadol or paracetamol. Febrex TM therefore can be taken independently of meal times.

Distribution

Tramadol has a high tissue affinity (V_{ss} **= 203 ± 40 litres).** It has plasma protein binding of about 20 %. Paracetamol seems to be widely distributed in most tissues of the body, with the exception of fat tissue. Its apparent volume of distribution is approximately **0.9 litre/ kg.** A relatively small fraction (~ 20%) of Paracetamol is bound to plasma proteins.

Biotransformation

Tramadol is extensively metabolized drug after oral administration. Approximately 30% of the dose is excreted in the urine as unchanged, while 60 % of the dose is excreted as metabolites. Tramadol is metabolized by O-demethylation (catalyzed by CYP2D6) in M1 , and through N -demethylation (catalysed by the enzyme CYP3A) in M2 metabolite . The M1 is further metabolized by N -demethylation and conjugation with glucuronic acid. The plasma elimination half life of M1 is 7 hours. The M1 has analgesic properties and is more potent than the parent compound. The plasma concentrations of M1 are several times lower than those of tramadol and it is likely that its contribution to the clinical effect does not change with repeated administration.
The metabolism of paracetamol occurs mainly in the liver and takes two major pathways: glucuronidation and sulphation. The latter route can be quickly saturated with doses higher than therapeutic doses. A small proportion (less than 4%) is metabolized by cytochrome P450 to an active intermediate (N- acetyl- benzoquinone imine). Under normal conditions, detoxification of the intermediate product is easy because of reduced glutathione and is excreted in the urine after conjugation to cysteine and the mercapturic acid.
However during massive overdose , the quantity of this metabolite is increased.

Elimination

Tramadol and its metabolites are primarily excreted by the kidneys. The half-life of paracetamol is about 2 to 3 hours in adults. It is shorter in children and somewhat longer in neonates and patients with cirrhosis. Paracetamol is primarily eliminated by the dose-dependent formation of glucuronide and sulfate derivatives. Less than 9% of paracetamol is excreted unchanged in the urine. In renal insufficiency, the half-life of both compounds is prolonged.

INDICATIONS

Febrex TM is indicated for the symptomatic treatment of moderate to severe pain.
Using Febrex TM should be limited to patients with moderate to severe pain requiring a combination of tramadol and paracetamol.

CONTRAINDICATIONS

Febrex TM is contraindicated in patients with known hypersensitivity to tramadol hydrochloride, paracetamol or any of the excipients.
Febrex TM is contraindicated in patients with acute alcohol intoxication, under treatment with hypnotic drugs, central analgesics, opioids or psychotropic drugs.
Febrex TM should not be administered to patients who are being treated concurrently or who have been treated in the previous 2 weeks with MAOIs.
Febrex TM is not indicated in patients with severe hepatic impairment and in patients of epilepsy not controlled by treatment.

DOSAGE

Adults and adolescents (12 years and older) with the dosing interval should not be less than 6 hrs
Using Febrex TM should be limited to patients with moderate to severe pain requiring a combination of tramadol and paracetamol. The dose should be adjusted to the intensity of pain and response of the patient. The lowest effective analgesic dose should generally be chosen.
The recommended starting dose is two tablets of Febrex TM.
If necessary, the patient may take additional doses, but not more than 8 tablets per day (equivalent to 300 mg tramadol and 2600 mg paracetamol).
The duration of treatment of Febrex TM should in no case longer than is strictly necessary. If repeated or long-term treatment by Febrex TM is necessary due to the nature and severity of the disease, careful and regular monitoring should be applied (if possible, with breaks without treatment) to check whether it is necessary to continue the treatment.

Children
The safety and efficacy of Febrex TM in children under 12 years of age has not been established. Treatment is not recommended in this population.

Geriatrics
A dosage adjustment is not usually necessary in patients aged 75 years, in the absence of clinically proven hepatic or renal insufficiency. In patients older than 75 years, the disposal of the product may be delayed. This is why the dosing interval should be extended, if necessary, depending on the patient's needs

Renal Impairment
In patients with impaired renal function the elimination of tramadol is delayed. This is why the dosing interval should be extended, if necessary, depending on the patient's needs. Because of the presence of tramadol using Febrex TM is not recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <10 ml / min). In patients with moderate renal impairment (Creatinine clearance between 10 and 30 ml / min), increase the interval between doses to 12 hours. As tramadol is eliminated very slowly by hemodialysis or hemofiltration, it is generally not necessary to administer the drug after dialysis to maintain analgesia.

Hepatic Impairment
In patients with hepatic impairment elimination of tramadol is delayed. This is why the dosing interval should be extended, if necessary, depending on the patient's needs. Do not use Febrex TM in patients with severe hepatic impairment

ADMINISTRATION
Orally.
Swallow pills with sufficient quantity of water.

PRECAUTIONS
In adults and adolescents 12 years and older. Do not exceed the maximum dose of 8 tablets of Febrex TM . To prevent accidental overdose, advise patients not to exceed the recommended dose and do not use any other product containing paracetamol or tramadol hydrochloride without the advice of a doctor simultaneously

Febrex TM should be used with caution in opioid dependent patients and in patients with head injury , with a predisposition to seizures , with diseases of the biliary tract , with a state of shock, altered consciousness of unknown origin, disorders of the respiratory center or respiratory function or increased intracranial pressure

An overdose of paracetamol can lead to liver toxicity in some patients.
At therapeutic doses, tramadol can cause withdrawal symptoms. Rarely cases of dependence and abuse have been reported.

Pregnancy
Since Febrex TM is a fixed combination of active ingredients including Tramadol should not be used during pregnancy . However care must be taken in case of necessity

Lactation
Since Febrex TM is a fixed combination of active substances including tramadol, it should not be ingested during breastfeeding. However care must be taken in case of necessity.

DRUG INTERACTIONS
Tramadol may cause potentiation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) , serotonin- norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) , tricyclic antidepressants , antipsychotics and other drugs that lower the threshold seizure (such as bupropion , mirtazapine , tetrahydrocannabinol) .

The concomitant administration of Febrex-TM and serotonergic drugs, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) inhibitors, norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) , MAO inhibitors , tricyclic antidepressants and mirtazapine may cause a serotonin syndrome.

SIDE EFFECTS
Common side effects: nausea, dizziness and drowsiness,
Rare side effects: dyspnea , bronchospasm, wheezing , angioneurotic edema , anaphylaxis motor weakness and respiratory depression, agitation, anxiety, nervousness, insomnia, hyperkinesia

OVERDOSE
Febrex TM is a fixed combination of active ingredients.
In case of overdose , symptoms may include signs and symptoms of toxicity of tramadol or paracetamol or both these active substances.

STORAGE
Store under normal Storage condition below 30°C and Protect from light.

List of excipients

Starch, Pregelatinised Ph.Eur, Sodium starch glycolate (Type A) (Primogel) Ph.Eur, Purified water Ph.Eur, Cellulose, Microcrystalline (Avicel PH 102) Ph. Eur. + In-house, Magnesium Stearate Ph.Eur, Opadry Yellow 15B82958 In-house

List I

Made in India by

INDOCO REMEDIES LTD.
Regd. Office: 166 C.S.T. Road,
Mumbai 400 098, INDIA

170 mm

260 mm

FEBREX -TM Comprimé
Paracétamol et chlorhydrate de tramadol Comprimés

PRESENTATION
Boite de 20 comprimés

OMPOSITION
Chaque comprimé enrobé contient :
Paracetamol Ph.Eur ..... 325 mg
Hydrochloride de Tramadol Ph.Eur ..... 37.5 mg

Couleur : Dioxide de Titanium & Oxyde ferrique

CLASSE THERAPEUTIQUE

Analgésique, antipyrétique

PHARMACOLOGIE

Le tramadol est un analgésique opioïde qui agit sur le système nerveux central. Le tramadol est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs opioïdes μ, δ et κ, ayant une affinité plus élevée pour les récepteurs μ. Les autres mécanismes contribuant à ses effets analgésiques sont une inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et une augmentation de la libération de sérotonine. Le tramadol exerce également un effet antitussif. Contrairement à la morphine, une large gamme de doses analgésiques du tramadol n'exerce aucun effet dépresseur respiratoire. De même, la motilité gastro-intestinale n'est pas modifiée. Les effets cardiovasculaires sont généralement légers. La puissance du tramadol est considérée comme étant un dixième à un sixième de celle de la morphine.
On ignore le mécanisme d'action précis des propriétés analgésiques du paracétamol ; il pourrait impliquer des effets centraux et périphériques. L'association tramadol / paracétamol se positionne comme un analgésique à l'échelle II dans le traitement de la douleur selon l'OMS

PHARMACOCINETIQUE

Le tramadol est administré sous forme racémique et les formes [-] et [+] du tramadol et son métabolite M1 sont détectés dans le sang. Même si le tramadol est rapidement absorbé après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Apres une seule administration orale d'un comprime de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les concentrations plasmatiques maximales de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 4,2 μg/ml (paracétamol) sont respectivement atteintes après 1,8 heures [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 heures (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes t1/2 sont de 5,1/4,7 heures [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 heures (paracétamol).

Au cours d'études pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires sains après une administration orale unique et répétée de tramadol/paracétamol, aucune modification cliniquement significative des paramètres cinétiques de chaque substance active n'a été observée par rapport aux paramètres observes après l'administration des substances actives utilisées seules.

Absorption
Le tramadol racémique est rapidement et presque totalement absorbé après une administration orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75 %.
Apres des administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90 %.
Apres l'administration de Febrex TM, l'absorption orale du paracétamol est rapide et presque totale et s'effectue principalement dans l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales de paracétamol sont atteintes en une heure et ne sont pas modifiées par l'administration concomitante de tramadol.
L'administration concomitante de Febrex TM avec des aliments n'a aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques maximales ni sur le degré d'absorption du tramadol ou du paracétamol. Febrex TM peut donc se prendre indépendamment des repas.

Distribution
Le tramadol présente une affinité tissulaire élevée (Vdβ = 203 ± 40 litres). Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 20%.
Le paracétamol semble se distribuer largement dans la plupart des tissus de l'organisme, a l'exception du tissu graisseux. Son volume de distribution apparent est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement faible (~ 20 %) du paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme
Le tramadol est largement métabolisé après une administration orale. Environ 30 % de la dose est excrétée par voie urinaire, sous forme inchangée, tandis que 60 % de la dose est excrétée sous la forme de métabolites.
Le tramadol est métabolisé par O-demethylation (catalysée par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par N-demethylation (catalysée par l'enzyme CYP3A) en métabolite M2. Le M1 est ensuite métabolisé par N-demethylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie d'élimination plasmatique du M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés analgésiques et il est plus puissant que la substance mère. Les concentrations plasmatiques du M1 sont plusieurs fois inferieures a celles du tramadol et il est probable que sa contribution a l'effet clinique ne se modifie pas en cas d'administration répétée.
Le métabolisme du paracétamol s'effectue principalement dans le foie et emprunte deux voies majeures : la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée avec les posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est métabolisée par le cytochrome P450 en un produit intermédiaire actif (la N-acetyl-benzoquinone imine). Dans les conditions normales d'utilisation, la détoxification de ce produit intermédiaire est rapide grâce au glutathion réduit et il est excrété dans l'urine après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique.
Néanmoins, en cas de surdosage massif, la quantité de ce métabolite augmente.

Élimination
Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par voie rénale. La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est plus courte chez les enfants et légèrement plus longue chez les nouveau-nés et les patients cirrhotiques. Le paracétamol s'élimine principalement par la formation dose-dépendante de dérivés glucuro- et sulfoconjuguées. Moins de 9 % du paracétamol est excrété sous forme inchangée par voie urinaire. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances s'allonge.

INDICATIONS
Febrex TM est indiqué pour le traitement symptomatique de la douleur modérée à sévère.
L'utilisation de Febrex TM doit se limiter aux patients présentant une douleur modérée à sévère nécessitant une association de tramadol et de paracétamol

CONTRE-INDICATIONS

Febrex TM est contre indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de tramadol, au paracétamol ou à l'un des excipients.

Febrex TM est aussi contre indiqué en cas d'intoxication aiguë par l'alcool, sous traitement avec des médicaments hypnotiques, des analgésiques centraux, des opioïdes ou des médicaments psychotropes.

Febrex TM ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les deux semaines précédentes par les IMAO

Febrex TM n'est pas indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et d'épilepsie non contrôlée par un traitement.

POSOLOGIE

Adultes et adolescents (12 ans et plus)
L'utilisation de Febrex TM doit se limiter aux patients présentant une douleur modérée à sévère nécessitant une association de tramadol et de paracétamol. La dose devra être adaptée à l'intensité de la douleur et a la sensibilite individuelle de chaque patient. La dose antalgique efficace la plus faible doit généralement être choisie.
La dose initiale recommandée est de deux comprimés de Febrex TM.
Si nécessaire, le patient peut prendre des doses supplémentaires, mais sans dépasser 8 comprimes par jour (soit 300 mg de Febrex TM par jour).
La durée du traitement par Febrex TM ne doit en aucun cas dépasser la durée strictement nécessaire. Si une utilisation répétée ou un traitement à long terme par Febrex TM s'avère nécessaire en raison de la nature et de la sévérité de la maladie, une surveillance attentive et régulière doit être appliquée (si possible, avec des pauses sans traitement) afin de vérifier s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Enfants
La sécurité et l'efficacité de Febrex TM chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Le traitement est donc déconseillé dans cette population.

Gériatrie
Une adaptation posologique n'est habituellement pas nécessaire chez les patients âgés de 75 ans, en l'absence d'insuffisance hépatique ou rénale cliniquement averée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'élimination du produit peut être retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être allongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient.

Insuffisance rénale
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale l'élimination de tramadol est retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être prolongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient. Vu la présence de tramadol, l'utilisation de Febrex TM est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min). En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min), augmenter l'intervalle entre les prises à 12 heures. Étant donné que le tramadol ne s'élimine que très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, il n'est généralement pas nécessaire d'administrer le médicament après la dialyse pour maintenir l'analgésie.

Insuffisance hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique l'élimination de tramadol est retardée. C'est pourquoi l'intervalle posologique devra être prolongé, si nécessaire, en fonction des besoins du patient. Ne pas utiliser Febrex TM chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Avaler les comprimés avec suffisamment d'eau

PRECAUTIONS
Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. Ne pas dépasser la dose maximale de 8 comprimés de Febrex TM. Afin d'éviter tout surdosage accidentel, conseiller aux patients de ne dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser simultanément un autre produit contenant du paracétamol ou du chlorhydrate de tramadol sans l'avis d'un médecin.

Febrex TM doit s'utiliser avec prudence chez les patients dépendants des opioïdes ainsi que chez les patients atteints d'un traumatisme crânien, ayant une prédisposition aux convulsions, atteints d'affections des voies biliaires, atteints d'un état de choc, d'une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles du centre respiratoire ou de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Un surdosage de paracétamol peut induire une toxicité hépatique chez certains patients.
Aux doses thérapeutiques, le tramadol peut causer des symptômes de sevrage. De rares cas de dépendance et d'abus médicamenteux ont été rapportes.

Grossesse
Etant donné que Febrex TM est une association fixe de substances actives incluant le tramadol, il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Toutefois des précautions sont à prendre en cas de nécessité.

Allaitement
Etant donné que Febrex TM est une association fixe de substances actives incluant le tramadol, il ne doit pas etre ingéré pendant l'allaitement. Toutefois des précautions sont à prendre en cas de nécessité.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
Le tramadol peut provoquer des convulsions et accroitre le potentiel des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (tel que le bupropione, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol).

L'administration concomitante thérapeutique de tramadol et des médicaments sérotonine énergiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine noradrénaline (IRSNa), d'inhibiteurs MAO, antidepresseurs tricycliques et la mirtazapine peut entrainer un empoisonnement à la sérotonine.

EFFETS SECONDAIRES
Effets secondaires fréquents : nausées, étourdissements et somnolence, dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème angioneurotique, anaphylaxie faiblesse motrice et dépression respiratoire, agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hypercinésie.

SURDOSAGE
Febrex TM est une association fixe de substances actives.
En cas de surdosage, les symptômes peuvent inclure les signes et symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux substances actives.

CONSERVATION
Conserver en dessous de 30°C et à l'abri de la lumière.

Liste des Excipients

Amidon, Ph.Eur, Glycolate prégélatinisé d'amidon sodique (type A) (Primogel) Ph.Eur, Eau purifiée Ph.Eur, Cellulose microcristalline (Avicel PH 102) Ph. Eur. + En interne, Magnésium Stéarate Ph.Eur, Jaune d'Opadry 15B82958

Liste I

Fabriqué en Inde par

INDOCO REMEDIES LTD.
Siège social/Regd. Office:
166 C.S.T. Road, Mumbai 400 098
INDIA

G1FBGLL01AESML

INDOCO REMEDIES LTD.
Packaging Development Department
Packaging Material Specification

Item: Leaflet

A/W Code No.: G1FBGLL01AESML

Open Size: 170 x 260 mm

Folding Pattern: H-Unfolded: 260 mm Folded: 65 mm
W-Unfolded: 170 mm Folded: 43 mm

GSM/Paper: 54 gsm maplitho paper

Colour: Balck

Approved by:

PDD: _____ HOD: _____

Reason for Preparation: New Development

Pharma code: front - 526 std.
Back - 545 std.

Z:\Art-work\F\Febrex TM\Export\Mali\
Febrax TM Tablets Leaflet G1FBGLL01BESML.cdr
18.01.17/ 30.01.17