

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol/Paracetamol Krka 75 mg/650 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg tramadolihydrokloridia, mikä vastaa 65,88 mg:aa tramadolia, ja 650 mg parasetamolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Hieman oranssinvärinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on molemmilla puolella leveä jakouurre. Mitat: 20 mm x 8 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tramadol/Paracetamol Krka on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean kivun oireenmukaiseen hoitoon.

Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen käyttö tule rajata potilaisiin, joiden keskivaikean tai vaikean kivun hoidon katsotaan vaativan tramadolien ja parasetamolien yhdistelmää (ks. myös kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen käyttö on rajoitettava potilaisiin, joiden keskivaikean tai vaikea-asteisen kivun katsotaan vaativan hoitoa tramadolien ja parasetamolien yhdistelmällä.

Annos on sovitettava kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaisesti. Kivunlievitykseen valitaan yleensä pienin tehokas annos. Suositeltua enimmäisannosta, 4 tablettia vuorokaudessa (vastaa 300 mg:aa tramadolihydrokloridia ja 2600 mg:aa parasetamolia), ei pidä ylittää. Antovälin on oltava vähintään kuusi tuntia.

Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Suosittelu aloitusannos on yksi Tramadol/Paracetamol Krka -tabletti. Lisäannoksia voidaan ottaa tarpeen mukaan, mutta vuorokausiannos ei saa ylittää 4 tablettia/vrk (vastaa 300 mg:aa tramadolihydrokloridia ja 2600 mg:aa parasetamolia).
Antovälin on oltava vähintään kuusi tuntia.

Tramadol/Paracetamol Krka -valmistetta ei pidä käyttää pidempään kuin on ehdottoman tarpeellista (ks. myös kohta 4.4). Jos toistuva käyttö tai pitkäaikaishoito on tarpeen sairauden luonteen tai vaikeusasteen vuoksi, siihen tulee liittyä huolellinen ja säännöllinen seuranta (johon sisältyy hoitotaukoja mahdollisuuksien mukaan) sen arvioimiseksi, onko hoidon jatkaminen tarpeen.

Pediatriset potilaat

Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Hoitoa ei tämän vuoksi suositella tälle potilasryhmälle.

Läkkäät

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen korkeintaan 75-vuotiailla potilailla, joilla ei ole kliinisesti todettua maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaatio voi olla pitkittynyttä, joten antoväliä pitää tarvittaessa pidentää potilaan tarpeiden mukaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolien eliminaatio on viivästynyttä. Näillä potilailla antovälin pidentämistä pitää harkita huolellisesti potilaan tarpeiden mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolien eliminaatio on viivästynyttä. Näillä potilailla antovälin pidentämistä pitää harkita huolellisesti potilaan tarpeiden mukaisesti (ks. kohta 4.4.). Koska Tramadol/Paracetamol Krka sisältää parasetamolia, sitä ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä riittävän nestemäärän kanssa. Tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin, mutta niitä ei saa murskata eikä pureskella.

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen Tramadol/Paracetamol Krka -hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitosuosituksen mukaisesta kivunhoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta hoidon jatkamista voidaan arvioida, hoidon lopettamista voidaan harkita ja annoksia voidaan muuttaa tarvittaessa. Kun tramadolihoido ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos kipulääkitys ei tehoa toivotulla tavalla, on otettava huomioon kipuherkkyuden, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Akuutti myrkytys, joka johtuu alkoholista, unilääkkeistä, sentraalisesti vaikuttavista analgeeteista, opioideista tai psykykenlääkkeistä.

Tramadol/Paracetamol Krka -valmistetta ei saa antaa potilaille, joita hoidetaan monoamiinioksidaasin estäjillä, eikä kahteen viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Huonossa hoitotasapainossa oleva epilepsia (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Varoitukset

- Aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla Tramadol/Paracetamol Krka -annos ei saa ylittää 4 tabletin maksimiannosta. Vahingossa tapahtuvan yliannostuksen välttämiseksi potilaita on neuvottava välttämään muiden parasetamolia (mukaan lukien käsikauppalääkkeet) tai tramadolihydrokloridia sisältävien valmisteiden samanaikaista käyttöä ilman lääkärin määräystä.
- Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min).
- Tramadol/Paracetamol Krka -valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Parasetamolien yliannostuksesta aiheutuvat riskit ovat suurempia

- potilailla, joilla on ei-kiirroittinen alkoholin aiheuttama maksasairaus. Keskivaikeissa tautitapauksissa antovälin pidentämistä tulee harkita huolellisesti.
- Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen käyttöä ei suositella potilailla, joiden hengitystoiminta on vaikeasti heikentynyt (hengitysvajaus).
 - Tramadoli ei sovellu korvaushoitolääkkeeksi opioidiriippuvaisille potilailla. Vaikka tramadoli on opioididiagonisti, se ei vaimenna morfiinin vieroitusoireita.
 - Kouristuskohtauksista on ilmoitettu tramadolilla hoidetuilla potilailla, joilla on alttius kouristuksiin tai jotka ovat käyttäneet muita kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä, erityisesti selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä, trisyklisiä masennuslääkkeitä, antipsykootteja tai sentraalisesti vaikuttavia analgeetteja, tai jotka ovat saaneet paikallispuudutteita. Hyvässä hoitotasapainossa oleville epilepsiapotilailla tai potilailla, joilla on alttius kouristuskohtauksiin, Tramadol/Paracetamol Krka -hoitoa saa antaa vain pakottavissa olosuhteissa. Kouristuksista on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositusannoksina. Riski saattaa olla suurentunut, jos tramadoliannos on suositeltua enimmäisannosta suurempi.
 - Opioidien agonisti-antagonistien (nalbufiini, buprenorfiini, pentatsosiini) samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Potilailla, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

Serotoniinioireyhtymä

Mahdollisesti hengenvaarallista serotoniinioireyhtymää on raportoitu tramadolia saaneilla potilailla, jotka ovat käyttäneet tramadolia joko yhdessä toisten serotonergisten lääkeaineiden kanssa tai yksinään (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä sen mukaan, miten vakavia oireet ovat. Serotonergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti.

CYP2D6-metabolia

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla.

Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vaikeissa tapauksissa potilas voi oirehtia verenkierron tai hengityksen lamaantumista, mikä voi uhata henkeä ja erittäin harvoin johtaa kuolemaan. Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu alla:

Populaatio	Esiintyvyys %
Afrikkalaiset/etiopialaiset	29 %
Afroamerikkalaiset	3,4–6,5 %
Aasialaiset	1,2–2 %
Valkoihoiset	3,6–6,5 %
Kreikkalaiset	6,0 %
Unkarilaiset	1,9 %
Pohjoiseurooppalaiset	1–2 %

Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla

Julkaistussa kirjallisuudessa on raportoitu, että obstruktiivisen uniapnean takia tehdyn nielu- ja/tai

kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tramadolialapsille leikkauksen jälkeiseen kivunlievitykseen, ja heitä on seurattava tarkoin opioidimyrkytyksen oireiden, kuten hengitysvajauksen, varalta.

Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt

Tramadolin käyttöä ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta saattaa olla heikentynyt esimerkiksi neuromuskulaaristen häiriöiden, vaikeiden sydän- tai hengityselinsairauksien, ylähengitystie- tai keuhkoinfektioiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Nämä tekijät saattavat pahentaa opioidimyrkytyksen oireita.

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat toisinaan aiheuttaa palautuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Akuutin tai kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita voivat olla esim. kova vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu, matala verenpaine, äärimmäinen väsymys, ruokahaluttomuus ja laihtuminen.

Käyttöön liittyvät varoitimet

Sedatiivisten lääkevalmisteiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön riski

Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen ja sedatiivisten lääkevalmisteiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Tramadol/Paracetamol Krka -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja samanaikaisen hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

Parasetamol ja flukloksasilliiniin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, koska suurentuneen anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin (HAGMAN) riski on suurentunut etenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sepsis, aliravitsemus tai muu glutationivajeen syy (esim. krooninen alkoholismi), samoin kuin käytettäessä parasetamolista enimmäisannoksia päivittäin. Tarkkaa seurantaa, mukaan lukien virtsan 5-oksoproliniin mittaamista, suositellaan.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Sen vuoksi on erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten Tramadol/Paracetamol Krka, toistuvan käytön yhteydessä on mahdollista, että potilaalle muodostuu toleranssi, fyysinen ja psyykinen riippuvuus sekä opioidien käyttöhäiriö. Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön. Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannokseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla itsellään tai hänen perheenjäsenillään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyden häiriöitä (esim. vaikeaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen Tramadol/Paracetamol Krka -hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoidon tavoitteista ja lopettamisesta (ks. kohta 4.2). Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaalle on myös tiedotettava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehakuksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. liian aikaiset reseptin uusimispyynnöt). Seurantaan on sisällytettävä myös samanaikaiset opioidit ja psykoaktiiviset lääkkeet

(kuten bentsodiatsepiinit). Jos potilaalla ilmenee opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on kallovoimaa, alttius kouristuskohtauksiin tai sappitiesairauksia, jotka ovat sokkitilassa, joilla on tuntemattomasta syystä johtuva poikkeava tajunnan tila, hengityskeskukseen tai hengityselinten toimintaan liittyviä ongelmia tai suurentunut kallonsisäinen paine.

Parasetamolien yliannostus voi aiheuttaa maksatoksisuutta joillekin potilaille.

Vieroitusoireet ovat samanlaisia kuin opiaattien vieroitusoireet, ja niitä voi ilmetä myös käytettäessä valmistetta terapeuttisina annoksina ja lyhytaikaisesti (ks. kohta 4.8). Vieroitusoireita voidaan välttää vähentämällä annosta asteittain hoidon lopettamisen yhteydessä erityisesti pitkien hoitajaksojen jälkeen. Riippuvuutta ja väärinkäyttöä on raportoitu harvoin (ks. kohta 4.8).

Yhdessä tutkimuksessa tramadolien käytön enfluraanilla ja typpioksidilla toteutetun yleisanestesian aikana ilmoitettiin voimistaneen leikkauksen aikaisia muistikuvia. Tramadolien käyttöä on vältettävä anestesian kevyiden vaiheiden aikana, kunnes lisätietoja on saatavilla.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

- *Ei-selektiiviset monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät*
Serotoniinireyhtymän riski: ripuli, takykardia, runsas hikoilu, vapina, sekavuustila, jopa kooma.
- *Selektiiviset monoamiinioksidaasi A:n (MAO-A:n) estäjät*
Ekstrapolaatio ei-selektiivisistä MAO:n estäjistä, serotoniinireyhtymän riski: ripuli, takykardia, runsas hikoilu, vapina, sekavuustila, jopa kooma.
- *Selektiiviset monoamiinioksidaasi B:n (MAO-B:n) estäjät*
Sentraalinen eksitaatio, serotoniinireyhtymää muistuttavat oireet: ripuli, takykardia, runsas hikoilu, vapina, sekavuustila, jopa kooma.

Jos potilas on hiljattain käyttänyt MAO:n estäjiä, tramadolihoidon saa aloittaa vasta kaksi viikkoa käytön lopettamisen jälkeen.

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- *Alkoholi*
Alkoholi voimistaa opioidianalgeettien sedatiivista vaikutusta. Vireystilaan kohdistuva vaikutus voi tehdä autolla ajamisesta ja koneiden käyttämisestä vaarallista. Alkoholijuomien nauttimista ja alkoholia sisältävien lääkkeiden käyttöä on vältettävä.
- *Karbamatsepiini ja muut entsyymi-induktorit*
Tramadolin pitoisuus plasmassa pienenee, mikä voi heikentää tehoa ja lyhentää vaikutusaikaa.
- *Opioidiagonistit/-antagonistit (buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini)*
Kilpaileva reseptorien salpausvaikutus voi heikentää analgeettista vaikutusta, jolloin on olemassa vieroitusoireyhtymän riski.

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon:

- Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), trisyklisten masennuslääkkeiden, antipsykoottien ja kouristuskynnystä madaltavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin ja tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

- Tramadol ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Serotonergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini.
- *Muut opioidijohdannaiset* (mukaan lukien yskänärsytystä estävät lääkkeet ja korvaushoitolääkkeet): suurentunut hengityslaman riski; yliannostuksen yhteydessä hengityslama voi johtaa kuolemaan.
- *Muut keskushermostoa lamaavat lääkeaineet*, kuten opioidijohdannaiset (mukaan lukien yskänärsytystä estävät lääkeaineet ja korvaushoitolääkkeet), muut anksiolyytit, hypnootit, sedatiiviset masennuslääkkeet, sedatiiviset antihistamiinit, neuroleptit, sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet, talidomidi ja baklofeeni. Nämä lääkeaineet voivat aiheuttaa keskushermoston lamaantumista. Vireystilaan kohdistuva vaikutus voi tehdä autolla ajamisesta ja koneiden käyttämisestä vaarallista.
- Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen samanaikainen käyttö gabapentinioiden (gabapentiini ja pregabaliini) kanssa saattaa johtaa hengityslamaan, hypotensioon, syvään sedaatioon, koomaan tai kuolemaan.
- Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet: Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).
- Protrombiiniajan määrittäminen tulee toteuttaa lääketieteellisesti asianmukaisella tavalla määrääjain silloin, kun Tramadol/Paracetamol Krka -valmistetta ja varfariinin kaltaisia yhdisteitä käytetään samanaikaisesti, koska INR-arvon kohoamista on ilmoitettu.
- Muutamissa tutkimuksissa pre- tai postoperatiivinen antiemeettisen 5-HT₃-antagonistin *ondansetronin* käyttö lisäsi tramadolin tarvetta potilailla, joilla oli leikkauksen jälkeistä kipua.
- On syytä varovaisuuteen, kun parasetamolia käytetään samanaikaisesti flukloksasilliinin kanssa, sillä samanaikaiseen käyttöön on liittynyt suurentuneesta anionivajeesta johtuvaa metabolista asidoosia etenkin niillä potilailla, joilla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tramadol/Paracetamol Krka on yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena tramadolia, joten sitä ei saa käyttää raskauden aikana.

Parasetamolia koskevat tiedot:

Eläinkokeiden perusteella ei voida tehdä päätelmiä lisääntymistoksisuudesta. Raskaana olevista naisista saatu suuri määrä tietoa ei viittaa epämuodostumien aiheutumiseen eikä toksisuuteen sikiölle/vastasyntyneelle. Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia.

Tramadolia koskevat tiedot:

Tramadolin raskaudenaikaisesta turvallisuudesta ihmisellä ei ole riittävästi tietoa. Ennen synnytystä tai synnytyksen aikana annettu tramadoli ei vaikuta kohdun supistumiskykyyn. Vastasyntyneillä tramadoli voi aiheuttaa hengitystiheyden muutoksia, mutta tällä ei ole tavallisesti kliinisesti merkitystä. Pitkäaikainen hoito raskauden aikana voi aiheuttaa lääketottumuksesta johtuvia vieroitusoireita vastasyntyneellä synnytyksen jälkeen.

Imetys

Tramadol/Paracetamol Krka on yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena tramadolia, joten sitä ei saa käyttää imetyksen aikana. Vaihtoehtoisesti imetys on keskeytettävä Tramadol/Paracetamol Krka -hoidon ajaksi. Kerta-annos Tramadol/Paracetamol Krka -valmistetta ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

Parasetamolia koskevat tiedot:

Parasetamoli erittyy rintamaitoon, mutta erittyvä määrä ei ole kliinisesti merkityksellinen.

Tramadolia koskevat tiedot:

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen annoksen ollessa enintään 400 mg tämä vastaa sitä, että rintaruokituksen lapsen saama keskimääräinen tramadolimäärä on 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Siksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana tai vaihtoehtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä

Hedelmällisyys

Tramadolin ja parasetamolin markkinoille tulon jälkeisessä turvallisuusseurannassa ei ole todettu viitteitä siitä hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista.

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Tramadolिन ja parasetamolin yhdistelmällä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tramadoli voi aiheuttaa uneliaisuutta tai huimausta, jota alkoholi ja muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet saattavat voimistaa. Potilaat, joilla ilmenee näitä oireita, eivät saa ajaa autoa eivätkä käyttää koneita

4.8 Haittavaikutukset

Parasetamolin ja tramadolिन yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, huimaus ja uneliaisuus, joita todettiin yli 10 %:lla potilaista.

Esiintymistiheydet luokitellaan seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten yleisyys elinjärjestelmittäin:

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdun -ta ja ravitseminen						hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt		sekavuustila, mielialan muutokset (ahdistuneisuus, hermostuneisuus, euforia), unihäiriöt	masentuneisuus, hallusinaatiot, painajaisunet	delirium, lääke-riippuvuus ²	väärinkäyttö ¹	
Hermosto	huimaus, uneliaisuus	päänsärky, vapina	tahdosta riippumattomat lihassupistukset, parestesia, muistamat-	ataksia, kouristukset, pyörtyminen, puheen häiriöt		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
			tomuus			
Silmät				näön hämartyminen, mioosi, mydriaasi,		
Kuulo ja tasapainoelin			tinnitus			
Sydän			sydämen-tykytykset, takykardia, rytmihäiriö			
Verisuonisto			hypertensio, kuumat aallot			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus			
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	oksentelu, ummetus, suun kuivuminen, ripuli, vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat	nielemishäiriöt, meleena			
Iho ja ihonalainen kudος		runsas hikoilu, kutina	ihoreaktiot (esim. ihottuma, nokkosihottuma)			
Munuaiset ja virtsatiet			albuminuria, virtsaamishäiriöt (dysuria ja virtsaumpi)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			vilunväristykset, rintakipu			
Tutkimukset			kohonneet transaminaasiarvot			

¹ Ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

² Lääkeriippuvuus voi kehittyä toistuvilla Tramadol/Paracetamol Krka -annoksilla, vaikka ne olisivat terapeuttisia. Lääkeriippuvuuden riskiin voivat vaikuttaa potilaan yksilölliset riskitekijät sekä opioidihoidon annostus ja kesto (ks. kohta 4.4).

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joiden tiedetään liittyvän tramadoln tai parasetamoln antoon, niiden olemassaoloa ei voida sulkea pois:

Tramadoli

- Asentohypotensio, bradykardia, kollapsi.
- Tramadoln markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisia muutoksia varfariinin vaikutuksessa, mukaan lukien protrombiiniajan pidentymistä.

- Harvinaisissa tapauksissa ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) on havaittu allergisia reaktioita, joihin on liittynyt hengitysoireita (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksiaa.
- Harvinaisissa tapauksissa ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) on havaittu ruokahalun muutoksia, motorista heikkoutta ja hengityslamaa.
- Tramadolínannon jälkeen voi ilmetä psyykkisiä haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste ja luonne vaihtelevat yksilöllisesti (persoonallisuuden ja lääkkeen käytön keston mukaan). Näitä ovat mm. mielialan muutokset (yleensä euforian tunne, joskus dysforia), aktiivisuuden muutokset (yleensä väheneminen, joskus lisääntyminen) ja muutokset kognitiivisissa ja motorisissa kyvyissä (esim. päätöksenteon vaikeudet, havaintokyvyn häiriöt).
- Astman pahenemista on ilmoitettu, joskaan syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ole osoitettu.
- Hermosto: Yleisyys tuntematon: Serotoniinioreyhtymä.
- Vieroitusoireyhtymän oireita, jotka ovat samanlaisia kuin opiaattien aiheuttamat vieroitusoireet, voi ilmetä: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet. Muita oireita, joita on havaittu hyvin harvoin tramadolihydrokloridihoidon äkillisen lopetuksen yhteydessä: paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, parestesia, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oireet.
- Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: Yleisyys tuntematon: Hikka

Parasetamoli

- Parasetamolista johtuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia, mutta yliherkkyyttä, mukaan lukien ihottumaa, voi esiintyä. Veridyskrasiaa on ilmoitettu, mukaan lukien trombositopeniaa ja agranulosytoosia, mutta nämä eivät välttämättä liittyneet parasetamolín käyttöön.
- Useiden ilmoitusten perusteella parasetamoli saattaa aiheuttaa hypoprotrombinemiaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti varfariinin kaltaisten yhdisteiden kanssa. Muissa tutkimuksissa protrombiiniaika ei muuttunut.
- Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita.
- Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Pyroglutamiinihappoosiditapauksia (PGA) on raportoitu tuntemattomalla esiintymistiheydellä, kun parasetamolia on käytetty yksinään tai yhdessä flukloksasilliinin kanssa erityisesti potilailla, joilla on riskitekijöitä ja pitkäaikaisessa käytössä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tramadol/Paracetamol Krka on yhdistelmävalmiste, joka sisältää vaikuttavia aineita kiinteänä annosyhdistelmänä. Yliannostus voi aiheuttaa tramadoli- tai parasetamolitoksisuuden oireita ja löydöksiä tai molempien vaikuttavien aineiden toksisuuden oireita ja löydöksiä.

Tramadolin yliannostuksen oireet

Tramadolimyrkytyksen oireet ovat periaatteessa samanlaisia kuin muilla sentraalisesti vaikuttavilla analgeeteilla (opioideilla). Niitä ovat erityisesti miöosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, tajunnan häiriöt jopa koomaan asti, kouristukset ja hengityslama jopa hengityksen pysähtymiseen asti. Myös serotoniinioreyhtymää on raportoitu.

Parasetamolín yliannostuksen oireet

Yliannostus on erityisen haitallinen pienille lapsille. Parasetamolin yliannostuksen oireita ensimmäisten 24 tunnin aikana ovat kalpeus, pahoinvointi, oksentelu, anoreksia ja vatsakipu. Maksavaurioita voi ilmetä 12–48 tunnin kuluttua parasetamolin ottamisesta. Glukoosimetabolian poikkeavuuksia ja metabolista asidoosia voi esiintyä. Vakavissa myrkytystapauksissa maksan vajaatoiminta voi edetä enkefalopatiaan, koomaan ja kuolemaan asti. Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja akuuttia tubulusnekroosi voivat kehittyä, vaikkei vaikeaa maksan vajaatoimintaa esiintyisi. Sydämen rytmihäiriöitä ja haimatulehduksia on ilmoitettu.

Maksavaurio on mahdollinen aikuisilla, jotka ovat ottaneet parasetamolia 7,5–10 grammaa tai enemmän. Toksisen metaboliitin (jonka glutationi detoksifioi yleensä riittävästi tavanomaisia parasetamolin annoksia ottaessa) liiallisten määrien oletetaan sitoutuvan palautumattomasti maksakudokseen.

Kiireellinen hoito

- Siirrä potilas välittömästi erikoisyksikköön.
- Ylläpidä hengityselinten ja verenkierron toimintaa.
- Ennen hoidon aloittamista on otettava verinäyte mahdollisimman nopeasti yliannostuksen jälkeen plasman parasetamoli- ja tramadolipitoisuuksien mittaamiseksi ja maksakokeita varten.
- Tee maksakokeet (yliannostuksen) alussa ja toista ne 24 tunnin välein. Yleensä havaitaan maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT) suurenemista, mikä normalisoituu yhden tai kahden viikon kuluttua.
- Imeytymistä ruoansulatuskanavasta voidaan vähentää antamalla lääkehiiltä ja/tai mahahuuhtelulla.
- Aloita tukitoimet, kuten ilmanteiden auki pitäminen ja kardiovaskulaaristen toimintojen ylläpitäminen. Hengityslaman kumoamiseen käytetään naloksonia. Kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.
- Tramadoli eliminoiduu vähäisessä määrin seerumista hemodialysillä ja hemofiltratiolla. Sen vuoksi akuutin Tramadol/Paracetamol Krka -intoksikaation hoito pelkällä hemodialysillä tai hemofiltratiolla ei sovellu detoksifikaatioksi.

Välitön hoito on olennaista parasetamolin yliannostusta hoidettaessa. Vaikka merkittäviä oireita ei aluksi esiintyisi, potilas tulee lähettää kiireellisesti sairaalaan välitöntä lääkinhoitoa varten. Aikuiselle ja lapselle, joka on niellyt parasetamolia noin 7,5 grammaa tai enemmän 4 edeltävän tunnin aikana, tai lapselle, joka on niellyt parasetamolia ≥ 150 mg/kg 4 edeltävän tunnin aikana, on tehtävä mahahuuhtelu. Veren parasetamolipitoisuus on mitattava yli 4 tunnin kuluttua yliannostuksesta maksavaurion riskin arvioimiseksi (parasetamolin yliannostusta koskevan nomogrammin avulla). Metioniinin anto suun kautta tai N-asetyylikysteiniinin anto laskimoon saattaa olla tarpeen. Näillä saattaa olla suotuisa vaikutus vähintään 48 tuntia yliannostuksen jälkeen. Laskimoon annettavan N-asetyylikysteiniinin vaikutus on suotuisin, kun anto aloitetaan 8 tunnin sisällä yliannostuksesta. N-asetyylikysteiniiniä pitää kuitenkin antaa myös, jos yliannostuksesta kulunut aika on yli 8 tuntia. Hoitoa pitää jatkaa täysimääräisesti loppuun saakka. N-asetyylikysteiniinihoito on aloitettava välittömästi, kun epäillään suurta yliannostusta. Yleisten elintoimintoja tukevien hoitotoimenpiteiden on oltava käytettävissä.

Riippumatta ilmoitetusta parasetamolin otetusta määrästä parasetamolin vastalääkettä, N-asetyylikysteiniiniä, pitää antaa suun kautta tai laskimoon mahdollisimman nopeasti, mahdollisuuksien mukaan 8 tunnin kuluessa yliannostuksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidien ja muiden analgeettien yhdistelmävalmisteet ATC-koodi: N02AJ13.

Analgeetit

Tramadoli on opioidianalgeetti, joka vaikuttaa keskushermostoon. Tramadoli on puhdas, ei-selektiivinen μ -, δ -, ja κ -opioidireseptoreiden agonisti, jonka affiniteetti μ -reseptoreihin on muita korkeampi. Muita sen analgeettista vaikutusta tuottavia vaikutusmekanismeja ovat noradrenaliinin takaisinoton estäminen ja serotoniinin takaisinoton tehostaminen hermosoluissa. Tramadolilla on yskänärsytystä estävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei useilla eri annoksilla ole hengitystä lamaavaa vaikutusta. Tramadoli ei myöskään muuta mahasuolikanavan liikkuvuutta. Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin vaikutuksen voimakkuuden katsotaan olevan 1/10 – 1/6 morfiinin voimakkuudesta.

Parasetamolin analgeettisten ominaisuuksien tarkkaa mekanismia ei tiedetä. Siihen saattaa liittyä sentraalisia ja perifeerisiä vaikutuksia.

Tramadol/Paracetamol Krka sijoittuu Maailman terveysjärjestön (WHO) porrasteisen kivunhoito-ohjeen portaalille II. Lääkäriin on otettava tämä huomioon.

5.2 Farmakokineetiikka

Tramadoli annetaan raseemisessa muodossa, ja tramadolin [-] ja [+] -muodot sekä sen aktiivinen metaboliitti M1 ovat havaittavissa verenkierrossa. Vaikka tramadoli imeytyy nopeasti annon jälkeen, sen imeytyminen on hitaampaa (ja puoliintumisaika pidempi) kuin parasetamolilla.

Yhden tramadolia ja parasetamolia (37,5 mg/325 mg) sisältävän tabletin oton jälkeen huippupitoisuudet plasmassa (64,3 ng/ml (+)-tramadolilla; 55,5 ng/ml (-)-tramadolilla ja 4,2 mikrog/ml parasetamolilla) saavutetaan 1,8 tunnin kuluttua ((+)tramadoli/(-)-tramadoli) ja 0,9 tunnin kuluttua (parasetamoli). Keskimääräiset eliminaation puoliintumisajat ($t_{1/2}$) ovat 5,1 tuntia ((+)-tramadoli); 4,7 tuntia ((-)-tramadoli) ja 2,5 tuntia (parasetamoli).

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa, joissa tutkittaville annettiin tramadolin ja parasetamolin kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta kerta-annoksina tai toistuvina annoksina suun kautta, vaikuttavien aineiden farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia yksinään käytettyjen vaikuttavien aineiden parametreihin verrattuna.

Imeytyminen

Raseeminen tramadoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti suun kautta annon jälkeen. Keskimääräinen yhden 100 mg:n annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 75 %. Toistuvan annon jälkeen biologinen hyötyosuus kasvaa maksimissaan 90 %:iin.

Parasetamoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti suun kautta otetusta Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteesta. Imeytyminen tapahtuu pääosin ohutsuolessa. Parasetamolin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa, eikä se muutu samanaikaisen tramadolin annon myötä.

Tramadolin ja parasetamolin yhdistelmän ottaminen suun kautta ruoan kanssa ei vaikuta merkittävästi tramadolin eikä parasetamolin pitoisuuksiin plasmassa eikä imeytyneisiin määriin, joten Tramadol/Paracetamol Krka voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Jakautuminen

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 20-prosenttisesti.

Parasetamoli vaikuttaa jakautuvan laajasti useimpiin kehon kudoksiin, paitsi rasvakudokseen. Sen näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,9 l/kg. Suhteellisen pieni osa (~20 %) parasetamolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Tramadoli metaboloituu voimakkaasti suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Noin 30 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena, ja 60 % annoksesta erittyy metaboliitteina. Tramadoli metaboloituu O-demetylaation kautta (CYP2D6-entsyymin katalysoimana) M1-metaboliitiksi ja

N-demetylaation kautta (CYP3A4-entsyymin katalysoimana) M2-metaboliitiksi. M1 metaboloituu edelleen N-demetylaation kautta ja konjugoitumalla glukuronihapon kanssa. M1:n eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 7 tuntia. M1-metaboliitilla on analgeettisia ominaisuuksia, ja se on vaikutukseltaan voimakkaampi kuin kanta-aine. M1:n pitoisuus plasmassa on moninkertaisesti pienempi kuin tramadolin pitoisuus, eikä sen vaikutus kliiniseen tehoon todennäköisesti muutu useiden annosten jälkeen.

Parasetamoli metaboloituu pääasiassa maksassa kahden pääasiallisen maksareitin, glukuronidaation ja sulfaation, kautta. Sulfaatioreitti voi satureitua nopeasti käytettäessä terapeuttisen annosalueen ylittäviä annoksia. Pieni osa (alle 4 %) metaboloituu sytokromi P450-välitteisesti aktiiviseksi väliuotteeksi (N-asetyylibentsokoni-imiiniksi), jonka pelkistynyt glutationi muuttaa myrkyttömään muotoon normaaleissa käyttöolosuhteissa nopeasti ja joka erittyy virtsaan konjugoituttuaan kysteiniiniin ja merkaptuurihappoon. Suuren yliannostuksen yhteydessä tämän metaboliitin määrä kuitenkin suurenee.

Eliminaatio

Tramadoli ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta.

Parasetamolin puoliintumisaika on aikuisilla noin 2–3 tuntia. Se on lyhempi lapsilla ja hieman pidempi vastasyntyneillä ja kirroosipotilailla. Parasetamoli eliminoituu pääosin annosriippuvaisen glukuro- ja sulfokonjugaattijohdannaisten muodostumisen kautta. Alle 9 % parasetamolista erittyy muuttumattomana virtsaan. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla molempien yhdisteiden puoliintumisaika on pitkittynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisia tutkimuksia, joissa on käytetty nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin, ei ole saatavissa.

Tramadoli/Parasetamoli

Yhdistelmävalmisteella (tramadoli ja parasetamoli) ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia karsinogeenisten tai mutageenisten vaikutusten tai hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi.

Rottien poikasilla, joiden emot saivat suun kautta tramadolin ja parasetamolin yhdistelmää, ei havaittu lääkkeeseen mahdollisesti liittyviä teratogeenisiä vaikutuksia.

Rotilla tramadolin ja parasetamolin yhdistelmällä on osoitettu olevan alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia emolle toksisella annoksella (50 mg/kg tramadolia, 434 mg/kg parasetamolia), joka on 8,3-kertainen suurimpaan ihmiselle tarkoitettuun terapeuttiseen annokseen verrattuna. Alkio- ja sikiötoksisuus aiheuttaa sikiön painon alenemista ja ylilukuisten kylkiluiden lisääntymistä. Pienemmillä annoksilla, joiden emoon kohdistuva toksisuus oli vähäisempi (10 mg/kg tramadolia ja 87 mg/kg parasetamolia tai 25 mg/kg tramadolia ja 217 mg/kg parasetamolia), ei ollut alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Tramadoli

Tramadolilla tehdyissä tavanomaisissa mutageenisuustutkimuksissa ei havaittu mahdollista genotoksista riskiä ihmiselle.

Karsinogeenisuustutkimusten tulokset eivät viittaa tramadolin aiheuttamaan vaaraan ihmiselle.

Eläinkokeissa tramadolilla oli hyvin suurina annoksina elinten kehittymiseen, luutumiseen ja vastasyntyneiden kuolleisuuteen kohdistuvia vaikutuksia, joiden katsottiin liittyvän emoon kohdistuvaan toksisiin vaikutuksiin. Hedelmällisyyteen, lisääntymistoimintoihin ja jälkeläisten kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei ollut. Tramadoli läpäisee istukan. Urosten tai naaraiden hedelmällisyys ei muuttunut.

Parasetamoli

Kattavissa tutkimuksissa parasetamoliin ei liittynyt oleellista genotoksista riskiä terapeuttisina (eli eiotoksisina) annoksina.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ilmennyt näyttöä parasetamolien oleellisista tuumorigeenisistä vaikutuksista maksatoksisia annoksia pienemmillä annoksilla.

Tähän astiset eläimillä tehdyt tutkimukset ja laaja ihmisistä oleva kokemus eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Esigelatinoitu maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli
Polysorbaatti 80
Titaanidioksidi (E171)
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, punainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (valkoinen PVC/PVDC-kalvo//Al): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 tabletin liuskoissa) pahvipakkauksessa.

Lapsiturvallinen läpipainopakkaus (valkoinen PVC/PVDC-kalvo, paperi//Al): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia (10 tabletin liuskoissa) pahvipakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Mtr: 35584

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.12.2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.7.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.6.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol/Paracetamol Krka 75 mg/650 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg tramadolhydroklorid motsvarande 65,88 mg tramadol och 650 mg paracetamol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

De filmdragerade tabletterna är aningen orangea, ovala, bikonvexa, brett skårade på båda sidorna, dimensioner 20 mm x 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tramadol/Paracetamol Krka tabletter är avsedda för symptomatisk behandling av måttlig till svår smärta.

Användning av Tramadol/Paracetamol Krka bör begränsas till patienter vars måttlig till svår smärta anses kräva en kombination av tramadol och paracetamol (se även avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Användning av Tramadol/Paracetamol Krka bör begränsas till patienter vars måttlig till svår smärta anses kräva en kombination av tramadol och paracetamol.

Dosen ska anpassas till smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. Den totala dosen på 4 tabletter (motsvarande 300 mg tramadolhydroklorid och 2 600 mg paracetamol) dagligen bör inte överskidas. Doseringsintervallet bör inte vara mindre än sex timmar.

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

En initial dos på en tablett Tramadol/Paracetamol Krka rekommenderas. Ytterligare doser kan tas vid behov, men den totala dosen kan vara högst 4 tabletter per dag (motsvarande 300 mg tramadolhydroklorid och 2 600 mg paracetamol). Doseringsintervallet bör inte vara mindre än sex timmar.

Tramadol/Paracetamol Krka får inte under några omständigheter administreras längre än absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4). Om det krävs upprepad användning eller långtidsbehandling med Tramadol/Paracetamol Krka som en följd av karaktären och allvarlighetsgraden av sjukdomen, så bör

noggrann, regelbunden övervakning ske (med avbrott i behandlingen, om möjligt) för att bedöma om fortsatt behandling är nödvändig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Tramadol/Paracetamol Krka för barn yngre än 12 år har inte fastställts. Behandling rekommenderas därför inte till denna patientgrupp.

Äldre

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte nödvändig. Eliminationen kan bli förlängd hos patienter över 75 år. I dessa fall bör dosintervallet förlängas individuellt.

Njurinsufficiens

Hos patienter med njurinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. För dessa patienter bör förlängning av dosintervallet noggrant övervägas i enlighet med patientens behov.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion är eliminationen av tramadol fördröjd. För dessa patienter bör förlängning av dosintervallet noggrant övervägas i enlighet med patientens behov. (se avsnitt 4.4). På grund av att tablettorna innehåller paracetamol rekommenderas inte Tramadol/Paracetamol Krka till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna måste sväljas med tillräcklig mängd vätska. Tabletterna kan delas i två lika stora doser. De får dock inte krossas eller tuggas.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tramadol/Paracetamol Krka påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymtom. Om adekvat smärtpåverkan inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Akut intoxikation med alkohol, hypnotika, centralverkande analgetika, opioider eller psykofarmaka. Tramadol/Paracetamol Krka ska inte ges till patienter som får monoaminoxidashämmare eller inom två veckor efter utsättning av dessa (se avsnitt 4.5).

Svår nedsatt leverfunktion.

Epilepsi som inte är under kontroll med behandling (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

- Hos vuxna och ungdomar från 12 år: Den maximala dagliga dosen av 4 tabletter av Tramadol/Paracetamol Krka bör inte överskridas. För att undvika oavsiktlig överdos bör patienten rådas att inte överskrida den rekommenderade dosen och att inte samtidigt använda några andra läkemedel som innehåller paracetamol (inklusive receptfria läkemedel) eller tramadolhydroklorid utan att rådfråga läkare.
- Tramadol/Paracetamol Krka rekommenderas inte vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min).

- Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion bör Tramadol/Paracetamol Krka inte användas (se avsnitt 4.3). Riskerna med paracetamolöverdos är större hos patienter med icke-cirrotisk alkoholrelaterad leversjukdom. I måttliga fall bör förlängning av doseringsintervallet nogga övervägas.
- Vid svår andningsinsufficiens, är användningen av Tramadol/Paracetamol Krka inte rekommenderad.
- Tramadol är inte lämpligt som ersättningsmedel för opioidberoende patienter. Även om det är en opioidagonist, kan tramadol inte undertrycka abstinenssymtom av morfin.
- Konvulsioner har rapporterats hos tramadolbehandlade patienter känsliga för kramper eller som tar andra läkemedel som sänker kramptröskeln, särskilt selektiva serotoninåterupptagshämmare, tricykliska antidepressiva, antipsykotika, centralverkande analgetika eller lokalanestetika. Epileptiska patienter som kontrolleras av en behandling eller patienter känsliga för anfall bör behandlas med Tramadol/Paracetamol Krka endast om det finns tvingande omständigheter. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som fått tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka när tramaldosen överskrider den rekommenderade övre gränsen.
- Samtidig användning av opioida agonister-antagonister (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) är inte rekommenderat (se avsnitt 4.5).

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som får tramadol i kombination med andra serotonerga medel eller tramadol ensamt (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar. Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrommisstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattningar kan upp till 7 procent av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser. Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga. Uppskattningar av prevalens av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan

Population	Prevalens %
Afrikaner/etiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4 % till 6,5 %
Asiater	1,2 % till 2 %
Kaukasier	3,6 % till 6,5 %
Greker	6,0 %
Ungrare	1,9 %
Nordeuropéer	1 % till 2 %

Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men

livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iakttas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion pga. t.ex. neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på opioidtoxicitet.

Binjurebarksvikt

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarksvikt som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarksvikt kan inkludera t.ex. kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, nedsatt aptit och viktminskning.

Försiktighetsåtgärder för användning

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Tramadol/Paracetamol Krka och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Tramadol/Paracetamol Krka samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden för den samtidiga behandlingen ska vara så kort som möjligt.

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom Tramadol/Paracetamol Krka. Upprepad användning av Tramadol/Paracetamol Krka kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Tramadol/Paracetamol Krka kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom), hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Tramadol/Paracetamol Krka påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådaskontaktas av läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

Tramadol/Paracetamol Krka bör användas med försiktighet till patienter med skallskador, hos patienter med benägenhet till konvulsioner, störningar i gallvägarna, i tillstånd av chock, förändrad medvetandegrad av okänd orsak, problem som påverkar andningscentrum eller andningsfunktion, eller med ett förhöjt intrakraniellt tryck.

Överdosis av paracetamol kan leda till mycket allvarlig leverskada hos vissa patienter.

Symtom på utsättningsreaktioner, liknande de som uppträder under opiatavvänjning kan förekomma även vid terapeutiska doser och vid kortvarig behandling (se avsnitt 4.8). Utsättningsymtom kan undvikas genom att gradvis trappa ner dosen vid utsättning, särskilt efter långa behandlingsperioder. I sällsynta fall har beroende och missbruk rapporterats (se avsnitt 4.8).

I en studie har användning av tramadol under narkos med enfluran och lustgas rapporterats öka risken för varseblivning under narkosen. Tills ytterligare information finns tillgänglig, bör användning av tramadol undvikas under lätt anestesi.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning är kontraindicerad med:

- *Icke-selektiva MAO-hämmare*
Risk för serotonergt syndrom: diarré, takykardi, svettningar, skakningar, förvirring, även koma.
- *Selektiva MAO-A-hämmare*
Extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare, risk för serotonergt syndrom: diarré, takykardi, svettningar, skakningar, förvirring, även koma.
- *Selektiva MAO-B-hämmare*
Centrala stimulerande symtom som kan framkalla serotonergt syndrom: diarré, takykardi, svettningar, skakningar, förvirring, även koma.

Om patienten tidigare behandlats med MAO-hämmare, bör det gå 2 veckor innan behandling med tramadol påbörjas.

Samtidig användning rekommenderas inte med:

- *Alkohol*
Alkohol ökar den sedativa effekten av opioidanalgetika. Effekten på vakenhet kan göra det farligt att framföra fordon och använda maskiner. Undvik intag av alkoholhaltiga drycker och läkemedel som innehåller alkohol.
- *Karbamazepin och andra enzyminducerare*
Risk för minskad effekt och kortare duration på grund av minskade plasmakoncentrationer av tramadol.
- *Opioidagonister-antagonister (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)*
Minskning av den analgetiska effekten genom kompetitiv blockerande effekt på receptorerna, med risk för förekomst av abstinenssyndrom.

Samtidig användning som måste beaktas:

- Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva, antipsykotika och kramptröskelsänkande läkemedel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) att orsaka konvulsioner.
- Samtidig terapeutisk användning av tramadol och serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan leda till serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

- *Andra opioidderivat* (inklusive hostdämpande läkemedel och substitutionsbehandling). Ökad risk för andningsdepression, som kan vara dödlig i fall av överdosering.
- *Andra CNS-dämpande läkemedel*, såsom andra opioidderivat (inklusive hostdämpande läkemedel och substitutionsbehandling), andra anxiolytika, sömnmedel, sedativa antidepressiva, sederande antihistaminer, neuroleptika, centralt verkande antihypertensiva läkemedel, talidomid och baklofen. Dessa läkemedel kan orsaka ökad hämning av centrala nervsystemet. Effekten på vakenhet kan göra det farligt att framföra fordon och använda maskiner.
- Samtidig administrering av Tramadol/Paracetamol Krka och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall.
- Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS depressiva effekten. Vid samtidig användning ska dos och behandlingstid begränsas (se avsnitt 4.4).
- Då det anses medicinsk motiverat, ska periodvis utvärdering av protrombintiden genomföras då Tramadol/Paracetamol Krka och warfarinliknande läkemedel administreras samtidigt. Detta på grund av rapporter om förhöjt INR-värde.
- I ett begränsat antal studier ökade pre- eller postoperativ administrering av den antiemetiska 5-HT₃ antagonisten *ondansetron* behovet av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.
- Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Eftersom Tramadol/Paracetamol Krka är en fast kombination av aktiva ingredienser som inkluderar tramadol, bör det inte användas under graviditet.

Data angående paracetamol:

Data från djurstudier är otillräckliga för att dra slutsatser gällande reproduktionstoxicitet. En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildning, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol *in utero* visar inte konklusiva resultat.

Data angående tramadol:

Det finns inte tillräckliga bevis för att bedöma säkerheten av tramadol hos gravida kvinnor. Tramadol administrerat före eller under förlossningen påverkar inte livmoderns sammandragningar. Hos nyfödda kan det framkalla förändringar i andningsfrekvensen som vanligtvis inte är kliniskt relevant. Långvarig behandling under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet efter födseln, som en konsekvens av tillvänjning.

Amning

Eftersom Tramadol/Paracetamol Krka är en fast kombination av aktiva ingredienser som inkluderar tramadol, bör läkemedlet inte användas under amningstiden, alternativt bör amningen avbrytas under behandling med Tramadol/Paracetamol Krka. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos av Tramadol/Paracetamol Krka.

Data angående paracetamol:

Paracetamol utsöndras i bröstmjolk men inte i en klinisk relevant mängd.

Data angående tramadol:

Cirka 0,1 % av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjolk. Detta innebär att under den omedelbara post partum-perioden intar ammade spädbarn i genomsnitt 3 % av den viktjusterade tramaldosen till modern, när modern får orala dagliga doser på upp till 400 mg. Därför bör tramadol inte användas under amning, alternativt bör amning upphöra under behandling med tramadol. Det är vanligtvis inte nödvändigt att upphöra med amningen efter en engångsdos av tramadol.

Fertilitet

Uppföljning efter marknadsföring tyder inte på att tramadol har någon effekt på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan på fertilitet. Inga studier på fertilitet har utförts med kombinationen av tramadol och paracetamol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tramadol kan orsaka dåsigheit eller yrsel, vilket kan förstärkas av alkohol eller andra CNS-dämpande medel. Om patienten påverkas ska personen inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna under kliniska studier med paracetamol/tramadol kombinationen var illamående, yrsel och sömnhighet. De observerades hos fler än 10 % av patienterna.

Frekvensen på biverkningarna klassificeras enligt följande:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter minskande allvarlighetsgrad.

Biverkningar är klassificerade i organsystem och frekvens:

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition						hypoglykemi
Psykiska störningar		förvirring, humörsvängningar (ångest, nervositet, euforisk sinnestämning), sömnstörningar	depression, hallucinationer, mardrömmar	delirium, läkemedelsberoende ²	Missbruk ¹	
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, sömnhighet	huvudvärk, darrningar	ofrivilliga muskelsammandragningar, parestesier, amnesi	ataxi, kramper, synkope, talrubbningar		
Ögon				dimsyn, mios, mydriasis		
Öron och balansorgan			tinnitus			
Hjärtat			hjärtklappning, takykardi, arytm			

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl			hypertoni, blodvällningar			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné			
Magtarmkanalen	illa-mående	kräkningar, förstoppning, muntorrhet, diarré, buksmärtor, dyspepsi, flatulens	dysfagi, melena			
Hud och subkutan vävnad		svettning, pruritus	hudreaktioner (t.ex. utslag, urtikaria)			
Njurar och urinvägar			albuminuri, miktionsstörningar (dysuri och urinretention)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			rysningar, smärta i bröstorg			
Undersökningar			ökade levertransaminaser			

¹Biverkningar rapporterade efter marknadsföring.

²Upprepad användning av Tramadol/Paracetamol Krka kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Även om det inte observerats i kliniska prövningar, kan det inte uteslutas att förekomsten av följande biverkningar är kända för att vara relaterade till administrering av tramadol eller paracetamol:

Tramadol

- Postural hypotension, bradykardi, kollaps.
- Biverkningsövervakning efter marknadsföring av tramadol har avslöjat sällsynta förändringar av warfarins effekt, bland annat höjning av protrombintiderna.
- Sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$): allergiska reaktioner med andningssymtom (t.ex. dyspné, bronkospasm, väsande andning, angioneurotiskt ödem) och anafylaxi.
- Sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$): aptitförändringar, motorisk svaghet, och andningsdepression.
- Psykiska biverkningar kan inträffa efter administrering av tramadol, som varierar individuellt i intensitet och natur (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa inkluderar förändringar i humör (vanligen eufori ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning, ibland ökning) och förändringar i kognitiv och sensorisk kapacitet (t.ex. beslutsbeteende, perceptionsstörningar).
- Försämring av astma har rapporterats även om ett orsakssamband inte har fastställts.
- Centrala och perifera nervsystemet: ingen känd frekvens: serotonergt syndrom

- Symtom på utsättningsyndrom, liknande de som uppträder under opiatavvänjning kan uppstå enligt följande: agitation, oro, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala symtom. Andra symtom som mycket sällan har sett i samband med abrupt utsättande av användning av tramadolhydroklorid inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus och ovanliga CNS symtom.
- Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: ingen känd frekvens: hicka.

Paracetamol

- Negativa effekter av paracetamol är sällsynta men överkänslighet inklusive hudutslag kan förekomma. Det har förekommit rapporter om bloddyskrasi inklusive trombocytopeni och agranulocytos, men dessa var inte nödvändigtvis kausalt relaterade till paracetamol.
- Det har förekommit flera rapporter som antyder att paracetamol kan ge hypoprotrombinemi när det ges med warfarin-liknande föreningar. I andra studier, ändrades inte protrombintiderna.
- Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats.
- Metabolism och nutrition: ingen känd frekvens: fall av pyroglutaminsyraacidosis (PGA) har rapporterats när paracetamol används ensamt eller i kombination med flukloxacillin, oftast hos patienter som har riskfaktorer och lågvarig behandling (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tramadol/Paracetamol Krka är en fast kombination av aktiva substanser. Vid överdosering kan symtom inkludera tecken och symtom på toxicitet av tramadol eller paracetamol eller båda dessa aktiva substanser.

Symtom på överdosering från tramadol

I princip, är överdoseringssymptom vid intoxication med tramadol liknande de andra vid centralt verkande analgetika (opioider) att vänta. Dessa omfattar i synnerhet, mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, medvetandestörningar upp till koma, kramper och andningsdepression upp till andningsstillestånd. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Symtom på överdosering från paracetamol

En överdos är särskilt oroande hos småbarn. Symtom på paracetamolöverdosering under de första 24 timmarna är blekhet, illamående, kräkningar, anorexi och buksmärter. Leverskada kan bli uppenbar 12 till 48 timmar efter intag. Avvikelse i glukosmetabolismen och metabolisk acidosis kan förekomma. Vid svår förgiftning kan leversvikt utvecklas till encefalopati, koma och död. Akut njursvikt med akut tubulär nekros kan utvecklas även i frånvaro av svåra leverskador. Hjärtarytmier och pankreatit har rapporterats.

Leverskador är möjliga hos vuxna som tagit 7,5–10 g eller mer av paracetamol. Det anses att överskottsmängder av en toxisk metabolit (som vanligtvis oskadliggörs genom glutation vid intag av normala doser av paracetamol har förtärts) blir irreversibelt bundna till levervävnad.

Akutvård

- Patienten ska omedelbart överföras till en specialiserad avdelning.
- Upprätthåll andnings- och cirkulationsfunktioner.

- Före behandlingen påbörjas, bör ett blodprov tas så snart som möjligt efter överdos för att mäta plasmakoncentrationen av paracetamol och tramadol och för att utföra levertester.
- Utför levertester ifrån början (av överdosering) och upprepa var 24e timme. Ökningar av leverenzymerna (ASAT, ALAT) brukar observeras, vilka normaliseras efter en eller två veckor.
- Absorptionen från mag-tarmkanalen kan minskas genom att ge aktivt kol och/eller genom magsköljning.
- Stödjande åtgärder såsom att upprätthålla fria luftvägar och upprätthålla kardiovaskulär funktion ska sättas in; naloxon bör användas för att upphäva andningsdepression; kramper kan kontrolleras med diazepam.
- Tramadol elimineras minimalt från serum genom hemodialys eller hemofiltration. Därför är behandling av akut förgiftning med Tramadol/Paracetamol Krka med ensam hemodialys eller hemofiltration inte lämplig för avgiftning.

Omedelbar behandling är nödvändig för att hantera överdosering av paracetamol. Trots brist på tidiga symptom bör patienter snabbt skickas till sjukhus för omedelbar läkarvård och tömning av magen bör göras om någon vuxen eller ungdom har tagit 7,5 g eller mer av paracetamol under de senaste 4 timmarna, eller ett barn som har fått i sig ≥ 150 mg/kg paracetamol under de senaste 4 timmarna. Koncentrationen av paracetamol i blodet bör mätas inom 4 timmar efter överdosering för att bedöma risken för att utveckla leverskada (via nomogram för paracetamolöverdos). Administration av oral metionin eller intravenös NAC, vilket kan ha en positiv effekt på upp till åtminstone 48 timmar efter överdosering kan vara nödvändig. Intravenös administrering av NAC är mest fördelaktigt när det ges inom 8 timmar efter intag av en överdosering. Men NAC-behandlingen bör ändå utföras, även om behandlingen startar mer än 8 timmar efter överdosering. NAC-behandlingen bör inledas omedelbart vid misstänkt kraftig överdosering. Allmänna stödjande åtgärder måste vara tillgängliga.

Oberoende av mängden intagen paracetamol som rapporterats, bör motgift för paracetamol, NAC, så snabbt som möjligt administreras oralt eller intravenöst, om möjligt inom 8 timmar efter överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika, opioider i kombination med icke-opioida analgetika, ATC kod: N02AJ13.

Analgetika

Tramadol är ett opioidanalgetikum som verkar på det centrala nervsystemet. Tramadol är en ren icke-selektiv agonist av μ -, δ -, och κ -opioidreceptorer med en högre affinitet för μ -receptorerna. Andra mekanismer som bidrar till dess analgetiska effekt är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och ökning av serotoninfrisättning. Tramadol har en hostdämpande effekt. Till skillnad från morfin har tramadol ingen andningsdepressiv effekt vid terapeutiska doser. På liknande sätt påverkas inte den gastrointestinala motiliteten. De kardiovaskulära effekterna är försumbara. Potensen av tramadol anses vara en tiondel till en sjättedel av den för morfin.

Den exakta mekanismen för de analgetiska egenskaper paracetamol utövar är okänd och kan involvera centrala och perifera effekter.

Tramadol/Paracetamol Krka är kvalificerat som analgetika steg II enligt WHO:s smärtrappa, och ska därför användas efter läkarens anvisningar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tramadol administreras i racemisk form och [-] och [+] former av tramadol och dess aktiv metabolit M1, detekteras i blodet. Även om tramadol absorberas snabbt efter administrering, är dess absorption långsammare (och dess halveringstid längre) än för paracetamol.

Efter en oral administrering av en tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) tablett, uppnåddes maximal plasmakoncentration 64,3/55,5 ng/ml [(+) - tramadol / (-) - tramadol] och 4,2 mikrogram/ml (paracetamol) efter 1,8 h [(+) - tramadol / (-) - tramadol] och 0,9 h (paracetamol), respektive. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden $t_{1/2}$ är 5,1/4,7 h [(+) - tramadol / (-) - tramadol] och 2,5 timmar (paracetamol).

I farmakokinetiska studier på friska frivilliga försökspersoner med engångs- och upprepad administrering av oral tramadol/paracetamol sågs ingen kliniskt signifikant förändring i de kinetiska parametrarna för varje verksamt ämne, jämfört med parametrarna när de aktiva substanserna administreras ensamt.

Absorption

Racemisk tramadol absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten av en engångsdos på 100 mg är cirka 75 %. Efter upprepad administrering ökar biotillgängligheten och når ungefär 90 %.

Efter administrering av Tramadol/Paracetamol Krka, är den orala absorptionen av paracetamol snabb och nästan fullständig och sker i huvudsakligen i tunntarmen. Maximal plasmakoncentration av paracetamol uppnås inom en timme och ändras inte av samtidig administrering av tramadol.

Oral administrering av Tramadol/Paracetamol Krka tillsammans med mat har ingen signifikant effekt på den maximala plasmakoncentrationen eller absorptionsgraden av varken tramadol eller paracetamol, så Tramadol/Paracetamol Krka kan tas oberoende av måltid.

Distribution

Tramadol har en hög vävnadsaffinitet ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Den har en plasmaproteinbindning på ca 20 %.

Paracetamol verkar distribueras över de flesta kroppsvävnader förutom fett. Dess skenbara distributionsvolym är ca 0,9 l/kg. En relativt liten del (~ 20 %) av paracetamol är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Tramadol metaboliseras i stor utsträckning efter oral administrering. Omkring 30 % av dosen utsöndras i urinen är som oförändrat läkemedel, medan 60 % av dosen utsöndras som metaboliter. Tramadol metaboliseras genom *O*-demetylering (katalyseras av enzymet CYP2D6) till metaboliten M1, och genom *N*-demetylering (katalyseras av CYP3A) till M2 metaboliten. M1 metaboliseras ytterligare via *N*-demetylering och konjugering med glukuronsyra. Elimineringshalveringstiden i plasma för M1 är 7 timmar. Metaboliten M1 har smärtstillande egenskaper och är mer potent än modersubstansen. Plasmakoncentrationen av M1 är flera gånger lägre än för tramadol och det är osannolikt att den bidrar till de kliniska effekterna vid upprepade doser.

Paracetamol metaboliseras främst i levern via två stora metaboleringsvägar: glukuronidering och sulfation. Den senare nämnda vägen kan snabbt bli mättad vid doser över den terapeutiska dosen. En liten del (mindre än 4 %) metaboliseras av cytokrom P 450 till ett aktivt intermediat (*N*-acetylbenzokinonimin) som, vid normal användning, snabbt blir detoxifierat genom reducerad glutation och utsöndras i urinen efter konjugering till cystein och merkaptursyre. Dock ökar mängden av denna metabolit vid kraftig överdosering.

Eliminering

Tramadol och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via njurarna.

Halveringstiden för paracetamol är cirka 2–3 timmar hos vuxna. Den är kortare hos barn och något längre hos nyfödda och hos patienter med levercirros. Paracetamol elimineras huvudsakligen via dosberoende ombildning till glukuronider och sulfat-konjugater. Mindre än 9 % av paracetamol

utsöndras i urinen som oförändrad. Vid nedsatt njurfunktion är halveringstiden för båda föreningarna förlängd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer.

Tramadol/paracetamol

Inga prekliniska studier har genomförts med den fasta kombinationen (tramadol och paracetamol) för att utvärdera dess cancerogena eller mutagena effekter eller dess effekter på fertiliteten.

Ingen teratogen effekt som kan hänföras till läkemedlet har observerats i avkomman hos råttor som behandlades oralt med kombinationen tramadol/paracetamol.

Kombinationen tramadol/paracetamol har visat sig vara embryotoxiskt och fetotoxiskt hos råttor vid förmoderat toxiska doser (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), dvs. 8,3 gånger den maximala terapeutiska dosen till människa. Toxiciteten för embryot och fostret resulterar i en minskad fostervikt och en ökning av övertaliga revben. Lägre doser, som orsakar mindre maternotoxisk effekt (10/87 och 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) resulterade inte i toxiska effekterna på embryot eller fostret.

Tramadol

Konventionella mutagenicitetsstudier med tramadol visade ingen potentiell genotoxisk risk för människor.

Resultaten av karcinogenicitetsstudier tyder inte på någon fara orsakad av tramadol hos människor.

I djurstudier orsakade tramadol, i väldigt höga doser, effekter på organutveckling, benbildning och neonatal dödlighet, associerad med maternal toxicitet. Reproduktionsförmågan och utveckling av avkomman påverkas inte. Tramadol passerar placentarriären. Manlig- och kvinnlig fertilitet påverkas inte.

Paracetamol

Omfattande undersökningar visade inga tecken på någon relevant genotoxisk risk för paracetamol i terapeutiska, dvs. giffria, doser.

Långtidsstudier på råttor och mus gav inga bevis på relevanta karcinogena effekter vid icke-levertoxiska doser av paracetamol.

Tillgängliga djurstudier och erfarenhet från människa visar inga tecken på reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Pregelatiniserad majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Makrogol
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisters (PVC/PVDC vit folie//Al): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 eller 100 filmdragerade tabletter (blister med 10 tabletter), i en kartong.

Barnsäkert blister (PVC/PVDC vit folie, papper//Al): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 eller 100 filmdragerade tabletter (blister med 10 tabletter), i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mtnr: 35584

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.12.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 10.7.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.6.2024