

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol/Paracetamol Krka 37,5 mg/325 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,5 mg tramadolihydrokloridia, mikä vastaa 32,94 mg:aa tramadolia, ja 325 mg parasetamolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Kellanuskeaa, soikea, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Tramadol/Paracetamol Krka –valmisteen käyttö tulee rajata potilaisiin, joiden keskivaikean tai vaikean kivun hoidon katsotaan vaativan tramadolin ja parasetamolin yhdistelmää (ks. myös kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen käyttö on rajoitettava potilaisiin, joiden keskivaikean tai vaikeaa-asteisen kivun katsotaan vaativan hoitoa tramadolin ja parasetamolin yhdistelmällä.

Annos on sovitettava kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyuden mukaisesti. Kivunlievitykseen valitaan yleensä pienin tehokas annos. Suositeltu aloitusannos on kaksi Tramadol/Paracetamol Krka -tablettia. Lisäannoksia voidaan ottaa tarpeen mukaan, mutta enintään 8 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.

#### Iäkkäät potilaat

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 (ks. kohta 4.4.).

#### 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 kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa. Niitä ei saa murskata eikä pureskella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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 varotoimet**

#### **Varoitukset**

- Aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla annos ei saa ylittää 8 tabletin maksimiannosta. Vahingossa tapahtuvan yliannostuksen välttämiseksi potilaita on neuvottava välttämään muiden parasetamolien (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-kirroottinen alkoholin aiheuttama maksasairaus. Keskivaikeissa tautitapauksissa antovälin pidentämistä tulee harkita huolellisesti.
- Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joiden hengitystoiminta on vaikeasti heikentynyt.
- Tramadoli ei sovellu korvaushoitolääkkeeksi opioidiriippuvaisille potilaille. 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 epilepsiapotilaille tai potilaille, 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 (nalbupriini, buprenorfiini, pentatsosiini) samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

### ***Käyttöön liittyvät varotoimet***

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.

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).

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua myös käytettäessä valmistetta terapeuttisina annoksina. Kivunhoidon klinistä tarvetta on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 4.2). Hoidettaessa opioidiriippuvaisia potilaita sekä potilaita, jolla on aiemmin ollut lääkkeiden väärinkäyttöä tai lääkeriippuvuutta, hoidon keston on oltava lyhyt ja hoito on toteutettava lääkärin valvonnassa.

Tramadol/Paracetamol Krka -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on kalloamma, alttius kouristuskohtauksiin tai sappitesairauksia, 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). Kun potilas ei enää tarvitse opioidihoitoa, annoksen pienentäminen asteittain on suositeltavaa vieroitusoireiden ehkäisemiseksi.

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.

### ***CYP2D6-metabolია***

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymien välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymien 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 sivuvaikutusten 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 %

*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 tramadolia lapsille 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.

*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*  
Serotoniinioireyhtymän riski: ripuli, takykardia, runsas hikoilu, vapina, sekavuustila, jopa kooma.
- *Selektiiviset monoamiinioksidaasi A:n (MAO-A:n) estäjät*  
Ekstrapolaatio ei-selektiivisistä MAO:n estäjistä, serotoniinioireyhtymän riski: ripuli, takykardia, runsas hikoilu, vapina, sekavuustila, jopa kooma.
- *Selektiiviset monoamiinioksidaasi B:n (MAO-B:n) estäjät*  
Sentraalinen eksitaatio, serotoniinioireyhtymää 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 (buprenorfiumi, 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), trisyklisen masennuslääkkeiden, antipsykoottien ja muiden kouristuskynnystä mataltavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin ja tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.
- Tramadolien käyttö yhdessä serotonergisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien

(SNRI-lääkkeiden), monoamiinioksidaasin estäjien (ks. kohta 4.3), trisyklisen masennuslääkkeiden ja mirtatsapiinin, kanssa saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotoniinireseptorin aktivoituminen on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani nykimäkouristus (klonus)
- indusoituva tai silmän nykimäkouristus, johon liittyy kiihtyneisyyttä tai runsasta hikoilua
- vapina ja hyperrefleksia
- hypertonia ja kehonlämpötila yli 38 °C sekä indusoituva tai silmän nykimäkouristus.

Potilaan vointi kohenee yleensä nopeasti, kun serotonergisen lääkkeen käyttö lopetetaan. Hoito riippuu oireiden tyypistä ja voimakkuudesta.

- *Muut opioidijohdannaiset* (mukaan lukien yskänärsytystä estävät lääkkeet ja korvaushoitolääkkeet), *bentsodiatsepiinit ja barbituraatit*: suurentunut hengityslaman riski; yliannostuksen yhteydessä hengityslama voi johtaa kuolemaan.
- *Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeaineet*, kuten opioidijohdannaiset (mukaan lukien yskänärsytystä estävät lääkkeaineet ja korvaushoitolääkkeet), barbituraatit, bentsodiatsepiinit, muut anksiolyytit, hypnootit, sedatiiviset masennuslääkkeet, sedatiiviset antihistamiinit, neuroleptit, sentraalisesti vaikuttavat verenpaineelääkkeet, talidomidi ja baklofeeni. Nämä lääkkeaineet voivat aiheuttaa keskushermoston lamaantumista. Vireystilaan kohdistuva vaikutus voi tehdä autolla ajamisesta ja koneiden käyttämisestä vaarallista.
- 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).
- Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti Tramadol/Paracetamol Krka -valmistetta ja *kumariinijohdoksia* (kuten varfariinia), koska joillakin potilailla on ilmoitettu kohonneita INR-arvoja, joihin on liittynyt merkittävää verenvuotoa ja mustelmia.
- *Muut lääkkeet, joiden tiedetään estävän CYP3A4-entsyymiä*, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat estää tramadolin metaboliaa (N-demetylaatiota) ja luultavasti myös aktiivisen O-demetyloidun metaboliitin metaboliaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.
- Muutamissa tutkimuksissa pre- tai postoperatiivinen antiemeettisen 5-HT<sub>3</sub>-antagonistin *ondansetronin* käyttö lisäsi tramadolin tarvetta potilailla, joilla oli leikkauksen jälkeistä kipua.

#### 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:*

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, joten tramadolia ei saa käyttää raskauden aikana. 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 raskauden aikana. Tramadol/Paracetamol Krka -valmistetta ei saa käyttää

imetysaikana useammin kuin kerran. Vaihtoehtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi.

#### *Parasetamolia koskevat tiedot:*

Parasetamoli erittyy rintamaitoon, mutta erittyvä määrä ei ole kliinisesti merkityksellinen. Parasetamolia koskevien julkaistujen tietojen perusteella parasetamoli ei ole vasta-aiheista imettäville naisille, jotka käyttävät vain parasetamolia sisältäviä erillisvalmisteita.

#### *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 rintaruokitun 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. Tramadolín ja parasetamolin yhdistelmällä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tramadolihydrokloridi 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**

Haittavaikutukset, joita voi ilmetä Tramadol/Paracetamol Krka -hoidon aikana, on luokiteltu esiintymistiheysittäin 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 arviointiin)

Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Haittavaikutusten yleisyys elinjärjestelmittäin:

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt		sekavuustila, mielialan muutokset (ahdistuneisuus, hermostuneisuus)	masentuneisuus, hallusinaatiot, painajaisunet	delirium, lääke-riippuvuus	väärinkäyttö*	

		suus, euforia), unihäiriöt				
Hermosto	huimaus, uneliaisuus	päänsärky, vapina	tahdosta riippumattomat lihasku- supistukset, parestesia, muistamattom uus	ataksia, kouristukset , pyörtymine n, puheen häiriöt		
Silmät				näön hämär- tyminen, mioosi, mydriaasi		
Kuulo ja tasapainoelin			tinnitus			
Sydän			sydämen- tykytykset, takykardia, rytmihäiriö			
Verisuonisto			hypertensio, kuumat aallot			
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina			hengen- ahdistus			
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi	oksentelu, ummetus, suun kuivuminen, ripuli, vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat	nielemis- häiriöt, meleena			
Iho ja ihonalainen kudos		runsas hikoilu, kutina	ihoreaktiot (esim. ihottuma, nokkos- ihottuma)			
Munuaiset ja virtsatiet			albuminuria, virtsaamis- häiriöt (dysuria ja virtsaumpi)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			vilun- väristykset, rintakipu			
Tutkimukset			kohonneet transaminaasi -arvot			

\* Ilmoitettu tramadolin ja parasetamolin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

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

#### *Tramadoli*

- Asentohypotensio, bradykardia, kollapsi.
- Tramadolín markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisia muutoksia varfariinin vaikutuksessa, mukaan lukien protrombiiniajan pidentymistä.
- Harvinaisissa tapauksissa on havaittu allergisia reaktioita, joihin on liittynyt hengitysoireita (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksiaa.
- Harvinaisissa tapauksissa on havaittu ruokahalun muutoksia, motorista heikkoutta ja hengityslamaa.
- Tramadolín annon jälkeen voi ilmetä psyykkisiä haittavaikutuksia, joiden vaikeusaste ja luonne vaihtelevat yksilöllisesti (persoonallisuuden ja lääkkeen käytön keston mukaan). Näitä ovat mm. mielialan muutokset (yleensä haltioitumisen 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.
- Vieroitusoireita, 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.

#### *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.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, tajunnan häiriöt jopa koomaan asti, kouristukset ja hengityslama jopa hengityksen pysähtymiseen asti.

#### Parasetamolin 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 detoksifoi yleensä riittävästi tavanomaisia parasetamolin annoksia otettaessa) liiallisten määrien oletetaan sitoutuvan palautumattomasti maksakudokseen.

#### Kiireellinen hoito

- Siirrä 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 hemodialyysillä ja hemofiltratiolla. Sen vuoksi akuutin Tramadol/Paracetamol Krka -intoksikaation hoito pelkällä hemodialyysillä tai hemofiltratiolla ei sovellu detoksifikaatioksi.

Välitön hoito on olennaista parasetamolin yliannostusta hoidettaessa. Vaikka merkittäviä oireita ei aluksi esiintyisi, potilas tulee lähettää kiireellisesti sairaalaan välitöntä lääkärihoitoa varten. Yliannostuksen hoidossa noudatetaan paikallisia hoitosuosituksia. Aikuiselle ja lapselle, joka on niellyt parasetamolia noin 7,5 grammaa tai enemmän 4 edeltävän tunnin aikana, tai lapselle, joka on niellyt parasetamolia  $\geq 150$  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-asetyylikysteiniin anto laskimoon saattaa olla tarpeen. Näillä saattaa olla suotuisa vaikutus vähintään 48 tuntia yliannostuksen jälkeen. Laskimoon annettavan N-asetyylikysteiniin vaikutus on suotuisin, kun anto aloitetaan 8 tunnin sisällä yliannostuksesta. N-asetyylikysteiniä pitää kuitenkin antaa myös, jos yliannostuksesta kulunut aika on yli 8 tuntia. Hoitoa pitää jatkaa täysimääräisesti loppuun saakka. N-asetyylikysteinihoito on aloitettava välittömästi, kun epäillään suurta yliannostusta. Yleisten elintoimintoja tukevien hoitotoimenpiteiden on oltava käytettävissä.

Riippumatta ilmoitetusta parasetamolin otetusta määrästä parasetamolin vastalääkettä, N-asetyylikysteiniä, 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  $\mu$ -,  $\delta$ -, ja  $\kappa$ -opioidireseptoreiden agonisti, jonka affiniteetti  $\mu$ -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.

### Vaikutusmekanismi

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

Tramadoli annetaan raseemisessa muodossa, ja tramadolin [-]- ja [+]-muodot ja 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 puoliintumisaajat ( $t_{1/2}$ ) 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 pääasiallisesti maksassa kahden pääasiallisen maksareitin, glukuronidaation ja sulfaation, kautta. Sulfaatioreitti voi saturoitua nopeasti käytettäessä terapeuttisen annosalueen ylittäviä annoksia. Pieni osa (alle 4 %) metaboloituu sytokromi P450-välitteisesti aktiiviseksi väliuotteeksi (N-asetyylibentsokinoni-imiiniksi), jonka redusoitunut glutationi detoksifioi normaaleissa käyttöolosuhteissa nopeasti ja joka erittyy virtsaan konjugoiduttuaan kysteiniin 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**

### *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 yllilukuisten 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 tramadolín 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. Rotilla, jotka saivat tramadolia suun kautta (urokset 50 mg/kg, naaraat 75 mg/kg) ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

#### *Parasetamoli*

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

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

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

## **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)

### **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//Alu): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 tai 100

kalvopäällysteistä tablettia (10 tabletin liuskoissa) rasiassa.

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

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**

Mtnr: 35583

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.12.2018

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.9.2020