

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trampalgin 37,5 mg/325 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 37,5 mg tramadolihydrokloridia ja 325 mg parasetamolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Lähes valkoinen, pyöreä, jakourteellinen tabletti, jonka läpimitta on 12 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikeaan tai vaikea-asteiseen kipuun.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset ja nuoret (yli 12-vuotiaat)*

Valmistetta käytetään potilaille, joiden keskivaikean tai vaikea-asteisen kivun arvioidaan vaativan tramadolin ja parasetamolin yhdistelmähoitoa.

Annos on sovittava kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaisesti. Kivunlievitykseen valitaan yleensä matalin tehokas annos.

Aloituseräannokseksi suositellaan kahta tablettia. Lisäannoksena voidaan tarpeen vaatiessa ottaa 1–2 tablettia. Vuorokausiannos ei saa ylittää 8 tablettia (vastaa 300 mg tramadolia ja 2600 mg parasetamolia).

Annostusvälin tulee olla vähintään kuusi tuntia.

Valmistetta ei tule käyttää pidempään kuin on ehdottoman tarpeellista (ks. myös kohta 4.4). Jos toistuva käyttö tai pitkäaikaishoito on tarpeen, siihen tulee liittyä huolellinen ja säännöllinen seuranta (johon sisältyy hoidon katkaisevia taukoja mahdollisuuksien mukaan) sen arvioimiseksi, onko hoidon jatkaminen tarpeen.

### *Pediatriset potilaat*

Turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Hoitoa ei tämän vuoksi suositella tässä potilasryhmässä.

### *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. Siten annostusväliä tulee tarvittaessa pidentää potilaan tarpeiden mukaisesti.

### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolien eliminaatio on viivästynyttä. Näillä potilailla annostusvälin pidentämistä tulee harkita huolellisesti potilaan tarpeiden mukaisesti (ks. kohta 4.4.).

### Antotapa

Suun kautta. Nieltävä riittävän nestemäärän kanssa. Voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys tramadolille, parasetamolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Akuutti myrkytys, joka johtuu alkoholista, unilääkkeistä, sentraalisesti vaikuttavista analgeeteista, opioideista tai psykenlääkkeistä. Samanaikainen tai kahden viikon sisällä lopetettu hoito monoamiinioksidaasin estäjillä (ks. kohta 4.5). Vaikea maksan vajaatoiminta. Hoitamaton 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 parasetamolia (mukaan lukien käsikauppalääkkeet) ja tramadolihydrokloridia sisältävien valmisteiden käyttöä.
- Trampalginin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin poistuma KDOQI-hoitosuositusten mukaisesti 0,25–0,48 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>).
- Trampalginia ei tule 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 annostusvälin pidentämistä tulee harkita huolellisesti.
- Trampalginin käyttöä ei suositella vaikeaa hengityksen vajaatoimintaa sairastaville potilaille.
- Tramadoli ei sovellu korvaushoitolääkkeeksi opioidiriippuvaisille potilaille. Vaikka tramadoli on opioidagonisti, 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, sentraalisesti vaikuttavia analgeetteja tai saaneet paikallisanestesiaa. Epilepsiapotilaille, jotka saavat hoitoa sairauteensa tai potilaille, joilla on alttius kouristuskohtauksiin, Trampalgin-hoitoa tulee antaa vain pakottavissa olosuhteissa. Kouristuksista on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositusannoksilla. Riski saattaa kasvaa tramadoliannosten ylittäessä suositellun annoksen ylärajan.

– Samanaikaista opioidiagonistien/-antagonistien (nalbufiinin, buprenorfiinin, pentatsosiinin) käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

### **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:

<b>Populaatio</b>	<b>Esiintyvyys %</b>
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 haittapahtumia. 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.

### Käyttöön liittyvät varoitimet

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen.

Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoidoa, annoksen pienentäminen asteittain on suositeltavaa vieroitusoireiden ehkäisemiseksi.

Valmistetta on käytettävä varoen opioidiriippuvaisille potilaille ja potilaille, joilla on kallotrauma, joilla on alttius kouristustautiin; potilaille, joilla on sappitiesairauksia, jotka ovat shokkitilassa, joilla on poikkeava tajunnan tila tuntemattomasta syystä, joilla on hengityskeskukseen tai hengityselinten toimintaan liittyviä ongelmia, sekä potilaille, joilla on lisääntynyttä kallonsisäistä painetta.

Parasetamolin yliannostus voi aiheuttaa maksatoksisuutta joillekin potilaille.

Vieroitusreaktion oireita voi esiintyä, jotka ovat samanlaisia kuin opiaattien vieroitusoireet (ks. kohta 4.8.).

Tramadolin käyttö enfluraanilla ja typpioksidilla aikaansaadun yleisanestesian aikana saattaa voimistaa leikkauksen aikaisia muistikuvia. Siihen saakka, kunnes lisätietoja on saatavilla, tramadolín käyttöä tulee välttää anestesian kevyiden vaiheiden aikana.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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 madaltavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin ja tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

Samanaikainen terapeutinen käyttö tramadolín ja serotonergisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), MAO:n estäjien (ks. kohta 4.3), trisyklisen masennuslääkkeiden, triptaanien ja mirtatsapiinin, yhdistelmällä voi aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotoniinioireyhtymä on todennäköinen, jos havaitaan yksi seuraavista oireista:

- Spontaani nykimäkouristus (klonus)
- Indusoitu tai silmän nykimäkouristus, johon liittyy agitaatiota tai runsasta hikoilua
- Vapina ja heijasteiden vilkastuminen
- Hypertonia ja kehonlämpötila yli 38 °C sekä indusoitu tai silmän nykimäkouristus

Serotonergisen lääkehoidon keskeyttäminen tuottaa yleensä voinnin nopean kohenemisen. Hoito riippuu oireiden tyypistä ja voimakkuudesta.

Alkoholi voimistaa opioidianalgeettien sedatiivista vaikutusta. Vireystilaan kohdistuva vaikutus voi tehdä autolla ajamisesta ja koneiden käyttämisestä vaarallista. Vältä alkoholijuomien nauttimista ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden ottamista.

Karbamatsepiini ja muut entsyymien indusioijat lisäävät tehon heikkenemisen ja vaikutusajan lyhenemisen riskiä, koska ne alentavat tramadolín pitoisuutta plasmassa.

Opioidiagonistit/-antagonistit (buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini) voivat heikentää analgeettista vaikutusta kilpailevalla reseptorien salpausvaikutuksella. Tällöin on olemassa vieroitusoireyhtymän riski.

Muiden opioidijohdannaisten (mukaan lukien yskänärsytystä estävät lääkeaineet ja korvaushoitolääkkeet), bentsodiatsepiinien ja barbituraattien käyttö lisää hengityslaman riskiä, joka voi johtaa kuolemaan yliannostustapauksissa.

Muut keskushermostoa lamaavat lääkeaineet, kuten opioidijohdannaiset (mukaan lukien yskänärsytystä estävät lääkeaineet ja korvaushoitolääkkeet), barbituraatit, bentsodiatsepiinit, muut anksiolyytit, hypnootit, sedatiiviset masennuslääkkeet, sedatiiviset antihistamiinit, neuroleptit, sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet, talidomidi ja baklofeeni voivat aiheuttaa keskushermoston lamaantumista. Vireystilaan kohdistuva vaikutus voi tehdä autolla ajamisesta ja koneiden käyttämisestä vaarallista.

Protrombiiniajan määrittäminen tulee toteuttaa lääketieteellisesti asianmukaisella tavalla määrääjain silloin, kun Trampalginia ja varfariinin kaltaisia yhdisteitä käytetään samanaikaisesti, koska INR-arvon kohoamista on ilmoitettu.

Muut lääkkeet, joiden tiedetään estävän CYP3A4-entsyymiä, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat estää tramadolín metaboliaa (N-demetylaatiota), luultavasti myös aktiivisen O-demetyloidun metaboliitin metaboliaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

Rajatussa määrässä tutkimuksia pre- tai postoperatiivinen antiemeettisen 5-HT<sub>3</sub>-antagonistin ondansetronin käyttö lisäsi tramadolín tarvetta potilailla, joilla oli leikkauksen jälkeistä kipua. Parasetamolín imeytyminen saattaa nopeutua käytettäessä metoklopramidia tai domperidonia. Imeytyminen saattaa hidastua käytettäessä kolestyramiinia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia. Raskaana olevista naisista olemassa oleva laaja tietomäärä ei osoita epämuodostumien esiintymistä eikä sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaa toksisuutta. Parasetamolía voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Hoidossa on kuitenkin käytettävä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhytkestoisesti ja mahdollisimman harvoin.

Tramadolin eläinkokeissa on havaittu elinten kehitykseen, luunmuodostukseen ja vastasyntyneiden kuolleisuuteen kohdistuvia vaikutuksia erittäin korkeita annoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3). Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan.

Tramadolin turvallisuudesta ihmisen raskauden aikana ei ole olemassa riittävästi tietoja. Ennen synnytystä tai synnytyksen jälkeen annettava tramadoli ei vaikuta kohdun supistumiskykyyn. Vastasyntyneillä tramadoli voi aiheuttaa muutoksia hengitystiheydessä, jotka eivät yleensä ole

kliinisesti merkittäviä. Pitkäaikainen hoito raskauden aikana voi aiheuttaa lääketottumuksesta johtuvia vieroitusoireita vastasyntyneellä synnytyksen jälkeen.

Trampalginia ei siksi pidä käyttää raskauden aikana.

### Imetys

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 vaihtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Trampalgin voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on jaoteltu alla esiintymistiheyden mukaisesti, seuraavaa luokitusta käyttäen: 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).

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia parasetamoli/tramadoli-yhdistelmähoidon kliinisten tutkimusten aikana olivat pahoinvointi, heitehuimaus ja uneliaisuus, joita havaittiin yli 10 %:lla potilaista.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen:

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Psykkiset häiriöt	Yleinen:  Melko harvinainen:  Harvinainen:	Sekavuus, mielialan muutokset (ahdistuneisuus, hermostuneisuus, euforia), unihäiriöt Masennus, hallusinaatiot, painajaisunet, muistamattomuus Lääkeriippuvuus
Hermosto	Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen:  Harvinainen:	Heitehuimaus, uneliaisuus Päänsärky, vapina Tahdosta riippumattomat lihassupistukset, parestesia, tinnitus Ataksia, kouristukset
Silmät	Harvinainen:	Näön hämärtyminen
Sydän	Melko harvinainen:	Hypertensio, sydämentykytykset, takykardia,

		rytmihäiriö
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Melko harvinainen:	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen: Yleinen:  Melko harvinainen:	Pahoinvointi Oksentelu, ummetus, suun kuivuminen, ripuli, vatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat Nielemishäiriöt, meleena
Maksa ja sappi	Melko harvinainen:	Maksan aminotransferaasiarvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen: Melko harvinainen:	Hikoilu, kutina Ihoreaktiot (esim. ihottuma, urtikaria)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon:	Hypoglykemia
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen:	Albuminuria, virtsaamisvaikeudet (dysuria ja virtsaumpi)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen: Hyvin harvinainen:	Vilunväristykset, kuumat aallot, rintakehän kipu Väärinkäyttö

Vaikka kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joiden tiedetään liittyvän tramadolin tai parasetamolin antoon, niiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois:

### **Tramadoli**

Asentohypotensio, bradykardia, kollapsi. Harvinaisissa tapauksissa on havaittu allergisia reaktioita, joihin on liittynyt hengitysoireita (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksiaa, ruokahalun muutoksia, motorista heikkoutta, hengityslamaa, psyykkisiä haittavaikutuksia mukaan lukien mielialan muutoksia (yleensä haltioitumisen tunne, joskus dysforia), toimintakyvyn muutoksia (yleensä väheneminen, joskus lisääntyminen) ja muutoksia kognitiivisissa ja motorisissa kyvyissä (esim. päätöksenteon vaikeudet, havaintokyvyn häiriöt).

Astman pahenemista on ilmoitettu, vaikkakin syy-yhteyttä lääkkeeseen ei ole osoitettu.

Vieroitusoireet: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet. Muita oireita, joita on havaittu erittäin harvoin, jos tramadolihydrokloridihoido lopetetaan äkillisesti: paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, parestesia, tinnitus ja epätavalliset keskushermoston oireet.

Tramadolin markkinoilla olon aikana on havaittu harvinaisia muutoksia varfariinin vaikutuksessa, mukaan lukien protrombiiniajan pidentymistä.

### **Parasetamoli**

Parasetamolista johtuvat haittavaikutukset ovat harvinaisia, mutta yliherkkyyttä, mukaan lukien ihottumaa, voi esiintyä. Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita.

Veridyskrasiaa on ilmoitettu, mukaan lukien trombositopeniaa ja agranulosytoosia, mutta nämä eivät välttämättä liittyneet parasetamolin käyttöön.

Useiden ilmoitusten perusteella parasetamoli saattaa aiheuttaa hypoprotrombinemiaa, kun sitä käytetään yhdessä varfariinin kaltaisten yhdisteiden kanssa. Muissa tutkimuksissa protrombiiniaika ei muuttunut.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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**

Trampalgin on kiinteä vaikuttavista aineista koostuva yhdistelmävalmiste. Yliannostuksen sattuessa oireisiin voi kuulua tramadoli- tai parasetamolitoksisuuden oireita ja merkkejä tai molempien vaikuttavien aineiden toksisuuden oireita ja merkkejä.

### **Tramadolin yliannostuksen oireet**

Tramadoli-intoksikaation oireet ovat periaatteessa samanlaisia kuin muilla sentraalisesti vaikuttavilla analgeeteilla (opioideilla). Niitä ovat erityisesti miösi, 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. Maksan vaurioita voi tulla 12–48 tunnin kuluttua parasetamolin ottamisesta. Glukoosimetabolian poikkeavuuksia ja metabolista asidoosia voi esiintyä. Vakavissa myrkytystapauksissa maksan vajaatoiminta voi edetä enkefalopatiaan, koomaan ja kuolemaan asti. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja akuuttia tubulusnekroosia voi kehittyä, vaikkei vaikeaa maksan vajaatoimintaa esiintyisi. Sydämen rytmihäiriöistä ja haimatulehduksista on ilmoitettu yliannostuksen yhteydessä.

6 vuoden ikäisillä tai pienemmillä lapsilla oireiden odotetaan olevan korkeintaan lieviä alle 200 mg/kg:n annoksilla. Aikuisilla ja yli 6 vuoden ikäisillä lapsilla oireiden odotetaan olevan korkeintaan lieviä alle 150 mg/kg:n annoksilla. 12 gramman annokset ja sitä suuremmat annokset ovat aina toksisia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia. Tällöin potilasta tulee hoitaa sairaalassa. Aliravitsemus, nestehukka, entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden käyttö ja krooninen alkoholin käyttö lisäävät maksatoksisuuden riskiä. Subakuutti ja terapeuttinen yliannostus voi johtaa intoksikaatioon. Toksisen metaboliitin (jonka glutationi detoksifoi yleensä riittävästi normaaleja parasetamolin annoksia otettaessa) liiallisten määrien arvioidaan sitoutuvan irreversiibelisti maksakudokseen.

### **Kiireellinen hoito:**

- Siirrä potilas välittömästi erikoisyksikköön.
- Ylläpidä hengityselinten ja verenkierron toimintaa



- Ennen hoidon aloittamista verinäyte tulee ottaa mahdollisimman nopeasti yliannostuksen jälkeen parasetamolin ja tramadolien plasmapitoisuuksien mittaamiseksi ja maksakokeita varten.
- Tee maksakokeet (yliannostuksen) alussa ja toista ne 24 tunnin välein. Maksan entsyymien (ASAT, ALAT) lisääntymistä havaitaan yleensä. Se normalisoituu yhden tai kahden viikon kuluttua.
- Mahahuuhtelua ja/tai aktiivihilihoitoa on harkittava.
- Ylläpitävät toimenpiteet kuten ilmateiden auki pitäminen ja kardiovaskulaaristen toimintojen ylläpitäminen tulee aloittaa. Naloksonia tulee käyttää hengityslaman kumoamiseen. Kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.
- Tramadoli eliminoituu vähäisessä määrin seerumista hemodialyysillä ja hemofiltratiolla. Sen vuoksi akuutin Trampalgin-intoksikaation hoito pelkällä hemodialyysillä tai hemofiltratiolla ei sovellu detoksifikaatioksi.

Välitön hoito on välttämätöntä parasetamolin yliannostusta hoidettaessa. Vaikka oireita ei esiintyisi merkittävästi alkuvaiheessa, potilas tulee lähettää kiireellisesti sairaalaan välitöntä lääkärinhoitoa varten. Suun kautta annettavan metioniinin tai laskimoon annettavan N-asetyylikysteiniinin (NAC) antaminen 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 tulee kuitenkin antaa myös, jos yliannostuksesta kulunut aika on yli 8 tuntia. Hoitoa tulee 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, tulee antaa suun kautta tai laskimoon mahdollisimman nopeasti, mahdollisuuksien mukaan 8 tunnin sisällä yliannostuksesta. N-asetyylikysteiniinihoito on tarpeen kaikissa yliannostustapauksissa, joissa yliannostuksen määrä on yli 6 grammaa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidien ja muiden analgeettien yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: N02A J13

#### **Farmakodynaamiset vaikutukset**

Tramadoli on opioidianalgeetti, joka vaikuttaa keskushermostoon. Tramadoli on puhdas, ei-selektiivinen  $\mu$ -,  $\delta$ -, ja  $\kappa$ -opioidireseptoreiden agonisti, jonka affiniteetti on korkeampi  $\mu$ -reseptoreihin. Muita sen analgeettista vaikutusta tuottavia vaikutusmekanismeja ovat noradrenaliinin takaisinoton estäminen ja serotoniinin takaisinoton tehostaminen hermosoluissa. Tramadolilla on yskänärsytystä estävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolien useilla eri annoksilla ei ole hengitystä lamaavaa vaikutusta. Tramadoli ei myöskään muuta maha-

suolikananavan liikkuvuutta. Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolín vaikutuksen voimakkuuden katsotaan olevan 1/10 – 1/6 morfiinin voimakkuudesta.

Parasetamolín tarkkaa analgeettisten ominaisuuksien mekanismeja ei tiedetä. Siihen saattaa liittyä sentraalisia ja perifeerisiä vaikutuksia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

Yhden kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuudet plasmassa (64,3 ng/ml (+)-tramadolilla; 55,5 ng/ml (-)-tramadolilla ja 4,2 µg/ml parasetamolilla) saavutetaan 1,8 tunnin kuluttua ((+)-tramadoli/(-)-tramadoli) ja 0,9 tunnin kuluttua (parasetamoli). Keskimääräiset eliminaation puoliintumisajat ovat 5,1 tuntia ((+)-tramadoli); 4,7 tuntia ((-)-tramadoli) ja 2,5 tuntia (parasetamoli).

Terveillä vapaaehtoisilla ja toistuvalla suun kautta annostelulla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa 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 tapahtuneen annostelun jälkeen. Keskimääräinen yhden 100 mg:n annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 75 %. Toistuvan annostelun jälkeen biologinen hyötyosuus kasvaa maksimissaan 90 %:iin.

Parasetamoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti suun kautta annostelun jälkeen. Imeytyminen tapahtuu pääosin ohutsuolessa. Parasetamolín huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa ja se ei muutu samanaikaisen tramadolín annostelun myötä.

### Jakautuminen

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

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. Tramadolín

biotransformaatiosta vastaavien isoentsyymien CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien esto voi vaikuttaa tramadolien tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa.

Parasetamoli metaboloituu pääasiallisesti maksassa kahden suuren maksareitin, glukuronidaation ja sulfaation kautta. Sulfaatioreitti voi satureitua nopeasti terapeuttisen annosalueen ylittävillä annoksilla. Pieni osa (alle 4 %) metaboloituu sytokromi P450-välitteisesti aktiiviseksi välituotteeksi (N-asetyylibentsokinoni-imiiniksi), jonka redusoitunut glutationi detoksifioi normaaleissa käyttöolosuhteissa nopeasti ja joka erittyy virtsaan konjugoiduttuaan kysteiniin ja merkaptuurihappoon. Suuren yliannostuksen aikana tämän metaboliitin määrä kuitenkin kasvaa.

### Eliminaatio

Tramadoli ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisissa. Parasetamolien puoliintumisaika on noin 2-3 tuntia aikuisilla. 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

Rotilla 50 mg/kg/vrk:n annokset ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoilla ja lisäsivät vastasyntyneiden kuolleisuutta. Poikasilla ilmeni kehitysviivästymää luunmuodostushäiriöinä ja viivästyneenä emättimen ja silmän avautumisena. Näillä annoksilla ei ollut vaikutusta koiraiden hedelmällisyyteen. Korkeampien annosten (50 mg/kg/vrk ja sitä suuremmat annokset) jälkeen naaraiden tiineyksien suhteellinen määrä väheni. 125 mg/kg:n annoksilla ja sitä suuremmilla annoksilla oli toksisia vaikutuksia kaniemoilla ja poikasilla ilmeni luuston poikkeavuuksia.

Joissakin *in vitro*-testijärjestelmissä oli merkkejä mutageenisista vaikutuksista. *In vivo*-tutkimuksissa ei todettu tällaisia vaikutuksia. Toistaiseksi kertyneiden tietojen perusteella tramadoli voidaan luokitella ei-mutageeniseksi lääkeaineeksi. Tramadolihydrokloridin tuumorigeenisuutta selvittäviä kokeita on tehty rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyissä kokeissa ei havaittu merkkejä lääkeaineeseen liittyvästä kasvainten ilmenemisen lisääntymisestä. Hiirillä tehdyssä kokeessa maksasoluadenoomien insidenssi kohosi uroshiirillä (annosriippuvainen, ei-merkittävä lisäys 15 mg/kg:n annoksilla ja sitä suuremmilla annoksilla) ja keuhkojen kasvainten määrä lisääntyi (merkittävästi, mutta ei annosriippuvaisesti) naarailta kaikissa annosryhmissä.

### Parasetamoli

Parasetamolien akuuttia, subkroonista ja kroonista toksisuutta koskevissa eläinkokeissa rotilla ja hiirillä havaittiin maha-suolikanavan leesioita, verenkuvan muutoksia, maksa- ja munuaisparenkyymin degeneraatiota sekä nekroosia. Nämä muutokset on liitetty yhtäältä vaikutusmekanismiin ja toisaalta parasetamolien metaboliaan.

Pitkäkestoisissa tutkimuksissa ei havaittu merkkejä merkittävästä parasetamolien geenitoksisesta riskistä terapeuttisen, ts. ei-toksisen annosalueen sisällä. Pitkäkestoisissa eläinkokeissa rotilla ja

hiirillä ei todettu merkittäviä karsinogeenisia vaikutuksia parasetamolin ei-maksatoksilla annoksilla. Parasetamoli läpäisee veri-istukkaesteen. Tavanomaisia tutkimuksia, joissa käytetään nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin ei ole saatavissa. Eläinkokeissa ei ole todettu lisääntymistoksisuutta.

#### Parasetamoli/tramadoli

Tramadolin ja parasetamolin yhdistelmällä on osoitettu olevan toksisia vaikutuksia rotan alkionlelle ja sikiöille emolle toksisella annoksella (50 mg/kg tramadolia, 434 mg/kg parasetamolia), mikä on 8,3-kertainen ihmisen maksimaaliseen terapeuttiseen annokseen verrattuna. Teratogeenisia vaikutuksia ei ole havaittu tällä annoksella. Toksisuus alkionlelle ja sikiölle johtaa sikiön painon alenemiseen ja ylilukuisten kylkiluiden lisääntymiseen. Matalammilla annoksilla, joilla oli lievempi emolle toksinen vaikutus (yhdistelmä, jossa 10 mg/kg tramadolia ja 87 mg/kg parasetamolia tai yhdistelmä, jossa 25 mg/kg tramadolia ja 217 mg/kg parasetamolia) ei ollut toksisia vaikutuksia alkionlelle tai sikiölle. Lääkkeeseen mahdollisesti liittyviä teratogeenisia vaikutuksia ei ole havaittu rottien poikasilla, joiden emot saivat suun kautta tramadolin ja parasetamolin yhdistelmähoitoa.

Kiinteällä yhdistelmävalmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia sen karsinogeenisten, mutageenisten tai hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Povidoni

Kroskarmelloosinatrium

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piiidioksidi

Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas, taipumaton PVC/PVdC/Al -läpipainopakkaus

Pakkauskoko: 10, 20, 50, 60, 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Karo Pharma AS  
Østensjøveien 27  
P.O. Box 6733 Etterstad  
NO 0609 Oslo  
Norja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30250 FI

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.11.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.06.2019