

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tramadol/Paracetamol orion 37,5 mg/325 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 37,5 mg tramadolhydroklorid og 325 mg paracetamol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett filmdrasjert

Lys gul, kapselformet, ca. 15,5 mm x 6,4 mm bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med "C8" på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av moderate til sterke smerter når det ikke er tilstrekkelig med analgetika med kun perifer effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom (12 år og eldre)

Bruken bør begrenses til pasienter med moderate til sterke smerter hvor kombinasjonen tramadol og paracetamol vurderes som nødvendig.

Dosen bør justeres i forhold til graden av smerter og følsomheten hos den enkelte pasient. Generelt bør man velge laveste effektive analgetiske dose.

En startdose på 2 tabletter anbefales. Ytterligere doser kan tas etter behov, men totaldosen må ikke overskride 8 tabletter daglig (tilsvarende 300 mg tramadol og 2600 mg paracetamol).

Doseringsintervallet bør ikke være mindre enn 6 timer.

Tramadol/Paracetamol orion skal ikke administreres over lengre tid enn absolutt nødvendig (se pkt. 4.4). Hvis gjentatt bruk eller langtidsbehandling med Tramadol/Paracetamol orion er nødvendig som følge av art og alvorlighetsgrad av sykdommen, bør nøye og regelmessig overvåking (med opphold i behandlingen, hvis mulig) utføres, for å fastslå om fortsatt behandling er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tramadol/Paracetamol orion hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Behandling anbefales derfor ikke for denne gruppen.

Eldre pasienter

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos pasienter opptil 75 år uten klinisk manifestert

lever- eller nyresvikt. Hos eldre pasienter over 75 år kan eliminasjonen forlenges. Om nødvendig skal derfor doseringsintervallet økes i henhold til pasientens behov.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nyre- og/eller leversvikt er eliminasjonen av tramadol forsinket. Hos disse pasientene bør en økning av doseringsintervallet vurderes nøye i henhold til pasientens behov.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet 10-50 ml/min), bør dosen med paracetamol reduseres (maksimale døgndose 2000 mg).

Tramadol/Paracetamol orion er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er eliminasjonen av tramadol forsinket. Hos disse pasientene bør en forlengelse av doseringsintervallet vurderes nøye i henhold til pasientens behov.

Tramadol/Paracetamol orion er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller Gilberts syndrom, må dosen av paracetamol reduseres eller doseringsintervallet økes.

Høyere doser av paracetamol enn de som er anbefalt kan føre til svært alvorlige leverskader.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele, med tilstrekkelig mengde væske. De må ikke deles eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Akutt forgiftning med alkohol, hypnotika, sentralvirkende analgetika, opioider eller psykofarmaka.

Tramadol/Paracetamol orion skal ikke gis til pasienter som får monoaminoksidasehemmere (MAO), eller som har tatt slike i løpet av de siste to ukene (se pkt. 4.5).

Epilepsi som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved behandling (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Maksimumsdosen på 8 tabletter daglig bør ikke overskrides. For å unngå å ta en uaktsom overdose, bør pasienter underrettes om å ikke overskride anbefalt dose og ikke samtidig bruke andre preparater som inneholder paracetamol (inkl. reseptfrie) eller tramadolhydroklorid.

Tramadol/Paracetamol orion er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nyresvikt (creatinine clearance < 10 ml/min) (se pkt. 4.3).

Tramadol/Paracetamol orion skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Risikoen for paracetamoloverdose er større hos pasienter med ikke-cirrhrotisk alkoholisk leversykdom. I moderate tilfeller bør forlengelse av doseintervall vurderes nøye.

Forsiktighet anbefales dersom paracetamol administreres samtidig med flukloksacillin på grunn av økt risiko for høyt aniongap metabolsk acidose (HAGMA), spesielt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sepsis, underernæring og andre kilder til glutationsmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), samt de som bruker maksimale daglige doser av paracetamol. Tett overvåking, inkludert måling av 5-oksoprolin i urin, anbefales.

Ved alvorlig lungenesvikt er Tramadol/Paracetamol orion ikke anbefalt.

Tramadol er uegnet som substitusjonsbehandling hos opioidavhengige pasienter. Selv om det er en opioid agonist, kan tramadol ikke dempe symptomer på morfin-abstinens.

Kramper er rapportert hos tramadolbehandlede pasienter som er disponert for kramper eller som tar andre legemidler som senker krampeterskelen, spesielt selektive serotoninreopptakshemmere, trisykliske antidepressiva, antipsykotika, sentralvirkende analgetika eller lokalanestetika. Pasienter med epilepsi under kontrollert behandling eller pasienter med risiko for krampeanfallet bør behandles med Tramadol/Paracetamol orion kun hvis det er strengt nødvendig. Kramper er blitt rapportert hos pasienter som får tramadol i anbefalte doser. Risikoen kan øke når tramaldoser overskrider den anbefalte øvre dose.

Samtidig bruk av opioide agonister-antagonister (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, har blitt rapportert hos pasienter som har fått tramadol i kombinasjon med andre serotonerge midler eller tramadol alene (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk berettiget, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt under behandlingsstart og doseregulering.

Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere endret mental status, autonom ustabilitet, nevromuskulære avvik og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis det er mistanke om serotonergt syndrom bør en dosereduksjon eller seponering av behandling vurderes avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad. Seponering av serotonerge midler medfører vanligvis rask bedring.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Binyreinsuffisiens

Smertestillende midler med opiat er noen ganger forårsaker reversibel binyreinsuffisiens som krever overvåking og erstatningsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på akutt eller kronisk binyreinsuffisiens kan inkludere f.eks. kraftige magesmerter, kvalme og oppkast, lavt blodtrykk, ekstrem utmattelse, redusert appetitt og vekttap.

Metabolisering via CYP2D6

Tramadol metaboliseres via leverenzymet CYP2D6. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet vil man ikke oppnå tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimater tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot har ultrarask legemiddelmetabolisme er det økt risiko for å få opioidtoksisitet, selv ved vanlige doser.

Vanlige symptomer på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, overfladisk pust, små pupiller, kvalme, oppkast, konstipasjon og manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan dette omfatte symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon, som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatalt.

Den estimerte forekomsten av ultrarask legemiddelmetabolisme i ulike befolkningsgrupper er oppsummert nedenfor:

•	Populasjon	Forekomst i %
•	Afrikansk/etiopisk	29 %
•	Afrikansk-amerikansk	3,4 % til 6,5 %
•	Asiatisk	1,2 % til 2 %
•	Kaukasisk	3,6 % til 6,5 %
•	Gresk	6,0 %
•	Ungarsk	1,9 %
•	Nordeuropeisk	1 % til 2 %

Postoperativ bruk hos barn

I publisert litteratur er det rapportert at tramadol gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapné syndrom, har ført til sjeldne, men livstruende uønskede hendelser. Stor forsiktighet bør utvises ved administrering av tramadol til barn for postoperativ smertelindring, og bør følges opp nøye med hensyn på symptomer på opioidtoksisitet, inkludert respirasjonsdepresjon.

Barn med nedsatt lungefunksjon

Tramadol anbefales ikke til bruk hos barn med nedsatt lungefunksjon, inkludert ved neuromuskulære lidelser, alvorlige hjerte- eller lungelidelser, infeksjoner i de øvre luftveiene eller i lungene, multiple traumer eller omfattende kirurgiske inngrep.

Forsiktighetsregler

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Tramadol/Paracetamol orion og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene, bør samtidig forskrivning av sedativa forbeholdes pasienter der alternativ behandling ikke er mulig. Dersom Tramadol/Paracetamol orion blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasientene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne forbindelse anbefales det sterkt å informere pasienter og aktuelle omsorgspersoner om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Tramadol/Paracetamol orion bør brukes med forsiktighet hos opioidavhengige pasienter, hos pasienter med kranieskader, hos pasienter med tilbøyelighet til krampelidelse, galleveissykdom, ved sjokktilstand, i nedsatt bevissthetstilstand av ukjent årsak, ved problemer som påvirker åndedrettssenteret eller åndedrettsfunksjonen, eller med et forhøyet intrakranielt trykk.

Høyere doser av paracetamol enn anbefalt kan føre til svært alvorlige leverskader.

Det er en betydelig risiko for bruk utenom anbefaling og misbruk av virkestoffet tramadol. Spesielt hos den mer sårbare yngre delen av befolkningen, er det kjent at tramadol brukes samtidig med alkohol for å oppnå rus. I denne sammenhengen vil en kombinasjon øke risikoen for utilsiktede toksiske doser av paracetamol og dermed alvorlig leverskade.

Tramadol kan gi abstinenssymptomer ved terapeutiske doser. Sjeldne tilfeller av avhengighet og misbruk er rapportert (se pkt. 4.8). Symptomer på abstinensreaksjoner, lik de som oppstår under opiatavvenning kan forekomme (se pkt. 4.8).

I en studie, ble bruk av tramadol under generell anestesi med enfluran og nitrogenoksid rapportert å øke risikoen for intraoperativ oppvåkning. Inntil ytterligere informasjon er tilgjengelig, bør bruk av tramadol under lett anestesi unngås.

Toleranse, psykisk og fysisk avhengighet kan utvikles, spesielt ved langtidsbruk.

Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med tramadol bør dosen gradvis trappes ned for å unngå abstinenssymptomer.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Paracetamol:

Den antikoagulerende effekten av warfarin og andre kumariner kan forsterkes ved regelmessig bruk av paracetamol med økt risiko for blødning. Effekten kan oppstå allerede ved daglige doser på 2000 mg etter 3 dager. Sporadiske doser har ingen signifikant effekt på blødningstendensen. Økt monitorering av INR-verdier bør gjøres mens kombinasjonsbehandlingen pågår og etter seponering (se også informasjon om tramadol og kumarinderivater).

Bruk av stoffer som induserer leverenzymene, som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan øke hepatotoksisiteten av paracetamol på grunn av økt og raskere dannelse av toksiske metabolitter. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk av enzyminduserende stoffer.

Isoniazid påvirker farmakokinetikken til paracetamol med mulig potensering av levertoksisitet.

Probenecid hemmer bindingen av paracetamol til glukuronsyre, og fører dermed til en reduksjon i clearance av paracetamol med en faktor på ca. 2. Paracetamoldosen bør reduseres hos pasienter som tar probenecid samtidig.

Paracetamol kan påvirke farmakokinetikken til kloramfenikol. Monitorering av plasmanivået av kloramfenikol anbefales dersom paracetamol kombineres med injeksjonsbehandling med kloramfenikol.

Hastigheten av absorpsjonen av paracetamol kan øke ved metoklopramid eller domperidon, og absorpsjonen kan reduseres ved kolestyramin. For å oppnå best mulig analgetisk effekt bør ikke kolestyramin gis innen en time før administrering av paracetamol.

Busulfan elimineres fra kroppen via konjugering med glutation. Samtidig bruk med paracetamol kan føre til redusert clearance av busulfan.

Samtidig administrering av diflunisal øker plasmakonsentrasjonen med paracetamol, og dette kan øke hepatotoksisiteten.

Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloksacillin, da samtidig inntak har vært assosiert med metabolsk acidose med høyt aniongap, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Tramadol:

Samtidig bruk er kontraindisert med (se pkt. 4.3):

Ikke-selektive MAO-hemmere

Risiko for serotonergt syndrom: diaré, takykardi, svetting, skjelvinger, forvirring, og til og med koma.

Selektive MAO-A-hemmere

Ekstrapolering fra ikke-selektive MAO-hemmere

Risiko for serotonergt syndrom: diaré, takykardi, svetting, skjelvinger, forvirring, og til og med koma.

Selektive MAO-B-hemmere

Sentralt stimulerende symptomer som kan fremkalle serotonergt syndrom: diaré, takykardi, svetting, skjelvinger, forvirring, og til og med koma.

Ved nylig behandling med MAO-hemmere skal man vente 2 uker før man starter behandling med tramadol.

Samtidig bruk er ikke anbefalt med:

Alkohol

Alkohol øker den sedative effekten av opioidanalgetika.

Effekten på oppmerksomhet kan medføre at det er farlig å bruke kjøretøy eller maskiner.

Inntak av alkoholholdig drikke eller legemidler som inneholder alkohol bør unngås.

Karbamazepin og andre enzyminduktorer

Risiko for redusert effekt og forkortet virketid pga. redusert plasmakonsentrasjon av tramadol.

Opioidagonister og antagonister (beprenofin, nalbufin, pentazokin)

Redusert smertestillende effekt på grunn av kompetitiv blokkering av reseptorer, med risiko for at seponeringssyndrom oppstår.

Samtidig bruk som må vurderes:

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av additiv CNS-hemmende effekt.

Dosering og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Serotonerge legemidler

Tramadol kan indusere kramper og øke potensialet for kramper forårsaket av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre legemidler som senker krampeterskelen (bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol).

Samtidig terapeutisk bruk av tramadol og serotonerge legemidler, slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRIs), MAO-hemmere (se pkt. 4.3), trisykliske antidepressiva og mirtazapin kan forårsake serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4 og 4.8).

Andre opioidderivater (inklusive antitussiva og substitusjonsbehandling) og barbiturater øker risikoen for respirasjonsdepresjon som kan være fatal i tilfeller av overdose.

Andre midler som virker hemmende på sentralnervesystemet, som andre opioidderivater (inkl. antitussiva og substitusjonsbehandling), barbiturater, andre anksiolytika, hypnotika, sedative antidepressiva, sedative antihistaminer, neuroleptika, antihypertensiva som virker sentralt, talidomid og baklofen.

Disse legemidlene kan forårsake økt hemming av det sentrale nervesystemet. Effekten på reaksjonsevnen kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner risikabelt.

Kumarinderivater

Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med tramadol og kumarinderivater (f.eks. warfarin) da det er rapportert om økt INR med alvorlig blødning og ekkymose hos enkelte pasienter (se også informasjon om paracetamol og kumarinderivater).

Andre legemidler som hemmer CYP3A4, som ketokonazol, ritonavir og erytromycin, kan hemme metabolismen av tramadol (N-demetylering), og sannsynligvis også metabolismen av den aktive O-demetylerede metabolitten. Den kliniske relevansen av en slik interaksjon er ikke studert.

Legemidler som senker krampeterskelen, som bupropion, antidepressiva som er seretoninreopptakshemmere, trisykliske antidepressiva og nevroleptika. Samtidig bruk av tramadol med disse legemidlene kan øke risikoen for kramper.

I et begrenset antall studier ved pre- eller postoperativ bruk av den antiemetiske 5-HT₃ antagonisten ondansetron økte behovet for tramadol hos pasienter med postoperativ smerte.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Siden Tramadol/Paracetamol orion er et kombinasjonspreparat av virkestoffer som inkluderer tramadol bør det ikke brukes under graviditet.

Data på paracetamol

En stor mengde data fra gravide kvinner indikerer hverken misdannelser, eller toksisitet hos foster eller det nyfødte barnet. Epidemiologiske studier på nevronal utvikling hos barn utsatt for paracetamol in utero viser ikke entydige resultater.

Data på tramadol

Tramadol skal ikke brukes ved graviditet siden det ikke er tilstrekkelige data for å vurdere sikkerhet ved bruk av tramadol hos gravide kvinner. Tramadol passerer placenta. Dyrestudier med tramadol viste ved svært høye doser effekter på organutvikling, bendannelse og neonatal mortalitet (se pkt. 5.3). Teratogene effekter ble ikke observert. Tramadol gitt før eller under fødsel har ingen innvirkning på livmorens kontraksjonsevne. Hos nyfødte kan det medføre endringer i respirasjonsfrekvensen, noe som vanligvis ikke er klinisk relevant. Langtidsbruk under graviditet kan føre til seponeringssymptomer hos den nyfødte, som en følge av tilvenning.

Amming

Siden Tramadol/Paracetamol orion er et kombinasjonspreparat av virkestoffer som inkluderer tramadol bør det ikke brukes under graviditet.

Data på paracetamol

Paracetamol skilles ut i morsmelk. Det er estimert at det diende barnet inntar < 2 % av morens dose. Det er ikke rapportert uønskede effekter av paracetamol hos barn som ammes.

Data på tramadol

Omtrent 0,1 % av tramadoldosen inntatt av mor, skilles ut i brystmelken. I den første tiden etter fødselen tilsvarer dette, for en peroralt administrert daglig dose på opptil 400 mg til mor, en gjennomsnittsmengde på tramadol inntatt av ammende spedbarn på 3 % av vektjustert dose for mor. Av denne grunnen skal tramadol ikke brukes under amming, alternativt må ammingen avbrytes under behandlingen med tramadol. Det er vanligvis ikke nødvendig å avbryte amming etter én enkelt dose med tramadol.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tramadol kan føre til trøtthet eller svimmelhet som kan forsterkes av alkohol eller andre midler som har en hemmende effekt på sentralnervesystemet.

Dersom pasienten merker dette så skal han ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med paracetamol/tramadol kombinasjon var kvalme, svimmelhet og søvnighet, observert hos mer enn 10 % av pasientene.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er rangert etter frekvens, den mest vanlige først, ihht. følgende standard: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	-	-	-	-	-	Hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	-	Forvirrings-tilstand, humør-forandringer (angst, nervøsitet, eufori), søvn-forstyrrelser	Depresjon, hallusinasjoner, mareritt	Delirium, legemiddel-avhengighet	Misbruk	-
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, søvnighet	Hodepine, skjelving	Ufrivillige muskel-kontraksjoner, parestesi, amnesi	Ataksi, krampeanfall, synkope, talevansker	-	Serotonergt syndrom
Øyesykdommer	-	-	-	Tåkesyn, miose, mydriasis	-	-
Sykdommer i øre og labyrint	-	-	Tinnitus	-	-	-
Hjertesykdommer	-	-	Palpitasjoner, takykardi, arytmi	-	-	-
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, forstoppelse, munntørrehet, abdominale smerter, dyspepsi, flatulens	Dysfagi, melena	-	-	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	-	-	Frysninger, brystsmerter	-	-	-

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Undersøkelser	-	-	Økte transaminaser	-	-	-

Etter markedsføring

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Karsykdommer			Hypertensjon, hetetokter			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	-	-	Dyspné	-	-	Hikke
Hud- og underhudssykdommer	-	Svetting, pruritus	Hudreaksjoner (f.eks. utslett, urtikaria)	-	-	-
Sykdommer i nyre og urinveier	-	-	Albuminuri, blære-tømmings-forstyrrelser (dysuri og urinretensjon)	-	-	-

Andre bivirkninger

Selv om det ikke er observert i kliniske studier, kan forekomst av følgende bivirkninger, relatert til administrasjonen av tramadol eller paracetamol, ikke utelukkes:

Tramadol

- Postural hypotensjon, bradykardi, kollaps (tramadol).
- Bivirkningsovervåkning etter markedsføring har en sjelden gang vist endringer i warfarineffekt, inkludert stigning i protrombintiden.
- Sjeldne tilfeller ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$): allergiske reaksjoner med respiratoriske symptomer (f.eks. dyspné, bronkospasme, tungpustethet, angionevrotisk ødem) og anafylaksi.
- Sjeldne tilfeller ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$): appetittforandringer, motorisk svakhet og respirasjonsdepresjon.
- Psykiske bivirkninger kan oppstå etter administrering av tramadol som kan variere individuelt i intensitet og karakter (avhengig av personlighet og varighet av medisineringsen). Dette inkluderer humørendringer (vanligvis oppstemthet, noen ganger dysfori), endringer i aktivitet (vanligvis nedstemthet, noen ganger økning) og forandring i kognitiv og sensorisk evne (f.eks. oppførsel ved avgjørelser, forstyrrelse i oppfatning).
- Forverring av astma er blitt rapportert, men en årsakssammenheng er ikke etablert.
- Seponeringssymptomer lik de som oppstår under opiatseponering kan oppstå: agitasjon, angst, nervøsitet, søvnløshet, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale symptomer. Andre symptomer som er sett i svært sjeldne tilfeller, hvis bruken av tramadolhydroklorid avsluttes brått, inkluderer: panikkanfall, alvorlig angst, hallusinasjoner, parestesi, tinnitus og uvanlige symptomer fra sentralnervesystemet.

Paracetamol

- Bivirkninger av paracetamol er sjeldne, men overfølsomhet, inkludert hudutslett, kan forekomme. Det er blitt rapportert bloddyskrasi, inkludert trombocytopeni og agranulocytose, men disse var ikke nødvendigvis relatert til paracetamol.

- Det er flere rapporter som indikerer at paracetamol kan gi hypoprotrombinemi når det administreres sammen med warfarin-lignende midler. I andre studier ble protrombintiden ikke påvirket.
- Svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner er rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tramadol/Paracetamol orion er et kombinasjonspreparat av aktive virkestoffer. I overdosetilfeller kan symptomene inkludere tegn og symptomer på forgiftning av tramadol eller paracetamol eller begge disse virkestoffene.

Symptomer på overdose av tramadol:

Ved forgiftning med tramadol kan man i prinsippet forvente samme symptomer som ved forgiftning med andre sentralvirkende analgetiske midler (opioider). Disse bivirkningene omfatter særlig miosis, oppkast, kardiovaskulær kollaps, bevissthetsforstyrrelser/koma, kramper og respirasjonsdepresjon som kan bli respirasjonslammelse. Serotonergt syndrom har også blitt rapportert.

Symptomer på overdose av paracetamol:

Overdose er spesielt bekymringsfullt hos små barn. Symptomer på overdose av paracetamol i de første 24 timer er unaturlig blekhet, kvalme, oppkast, anoreksi og abdominale smerter. Leverskade kan oppstå 12 til 48 timer etter inntak. Unormal glukosemetabolisme og metabolisk acidose kan oppstå. Ved alvorlig forgiftning kan leversvikt føre til encefalopati, koma og død. Akutt nyresvikt med akutt tubular nekrose kan utvikles selv uten alvorlig leverskade. Hjerterytmie og pankreatitt er blitt rapportert.

Leverskade er mulig hos voksne som har tatt 7,5-10 g eller mer av paracetamol. Det er antatt at høye nivåer av en toksisk metabolitt (som vanligvis blir detoksifisert av glutathion ved inntak av normale doser av paracetamol) bindes irreversibelt til hepatisk vev ved overdose.

Behandling i en nødsituasjon

- Overfør umiddelbart pasienten til en spesialavdeling.
- Oppretthold åndedretts- og kretsløpsfunksjoner.
- Før behandlingen starter, ta en blodprøve snarest mulig etter overdosen for å måle plasmakonsentrasjonen av paracetamol og tramadol, og for å ta levertester.
- Utfør levertester ved starten (av overdosen) og gjenta testen hver 24. time. En økning i leverenzymene (ASAT, ALAT) er vanligvis observert, noe som normaliserer seg etter en til to uker.
- Tømming av magesekken ved å få pasientene til å kaste opp (dersom pasienten er ved bevissthet) enten ved hjelp av irritant eller magetømming.
- Tilleggsbehandling, som å opprettholde åpne luftveier og å opprettholde kardiovaskulær funksjon, bør iverksettes. Nalokson bør brukes for å reversere respirasjonsdepresjon. Anfall kan kontrolleres med diazepam.
- Tramadol elimineres minimalt fra serum med hemodialyse eller hemofiltrering. Derfor er behandling av akutt forgiftning med Tramadol/Paracetamol orion ved bruk av hemodialyse eller hemofiltrering alene ikke egnet for detoksifisering.

Umiddelbar behandling er avgjørende for å håndtere overdose av paracetamol. Selv om mangel på tidlige symptomer, bør pasienten raskt sendes til sykehus for umiddelbar legehjelp. Tømming av magen skal utføres hos enhver voksen eller ungdom som inntar 7,5 g eller mer av paracetamol i løpet av de siste 4 timer, eller et barn som har fått i seg 150 mg/kg paracetamol i løpet av de siste 4 timene.

Konsentrasjonen av paracetamol i blod bør måles innen 4 timer etter overdosen for å vurdere risikoen for utvikling av leverskade (via nomogrammet for paracetoverdose). Administrering av oral metionin eller intravenøst N-acetylcysteine (NAC), som kan ha en positiv effekt opp til i alle fall 48 timer etter overdosen, kan være nødvendig. Intravenøs administrering av NAC er mest fordelaktig når det blir gitt innen 8 timer etter inntak av overdosen. Imidlertid bør NAC-behandling likevel gjennomføres, selv om behandlingen vil starte mer enn 8 timer etter overdose. NAC behandling bør startes straks det er mistanke om massiv overdose. Generelle støttetiltak må være tilgjengelige.

Uavhengig av mengde paracetamol som er rapportert inntatt, skal antidot for paracetamol, NAC, snarest mulig gis oralt eller intravenøst, hvis mulig innen 8 timer etter overdosen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider i kombinasjon med ikke-opioide analgetika, ATC-kode: N02AJ13

Analgetika

Tramadol er et sentralvirkende opioidanalgetikum. Tramadol er en ikke-selektiv ren agonist for my-, delta-, og kappa-opioidreseptorer med en høyere affinitet til my-reseptorer. Andre mekanismer som bidrar til den analgetiske effekt er hemming av nevronalt reopptak av noradrenalin og økt frigjøring av serotonin. Tramadol har en hostedempende effekt. I motsetning til morfin har terapeutiske doser av tramadol ingen respirasjonshemmende effekt. På lignende måte blir ikke den gastrointestinale motiliteten påvirket. Kardiovaskulær påvirkning er ubetydelig. Tramadols potens anses å være 1/10 til 1/6 av morfins potens.

Den eksakte mekanismen for de analgetiske egenskapene til paracetamol er ukjent og kan involvere sentrale og perifere effekter.

Paracetamol har analgetiske og antipyretiske egenskaper. Det brukes for smertelindring av milde til moderate smerter, og mot feber. Den primære virkningsmekanismen kan være hemming av prostaglandinsyntesen. Paracetamol gir perifer vasodilatasjon som gir økt blodgjennomstrømming i huden, svetting og varmetap.

I motsetning til acetylsalisylsyre gir ikke paracetamol gastrointestinal irritasjon og tolereres godt av pasienter. Trombocyttaggregering og blødningstid er generelt ikke påvirket av paracetamol. Pasienter som er overfølsomme mot acetylsalisylsyre tolererer generelt paracetamol.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tramadol administreres i racemisk form, og [-] og [+] formene av tramadol og dets aktive metabolitt M1 kan påvises i blodet. Selv om tramadol absorberes raskt er absorpsjonen langsommere (og halveringstiden lenger) enn absorpsjonen av paracetamol.

Etter en enkel oral administrasjon av en tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) tablett, ble maksimal plasmakonsentrasjon på 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] og 4,2 mikrog/ml (paracetamol) nådd etter henholdsvis 1,8 timer [(+)-tramadol/(-)-tramadol] og 0,9 timer (paracetamol). Gjennomsnittlige halveringstider $t_{1/2}$ er 5,1/4,7 timer for [(+)-tramadol/(-)-tramadol] og 2,5 timer (paracetamol).

I farmakokinetiske studier hos friske frivillige, med enkeltdose og gjentatt administrering av peroral tramadolhydroklorid/paracetamol, ble det ikke observert noen klinisk signifikant endring i de kinetiske parametrene til hvert enkelt aktive virkestoff, sammenlignet med parameterne til de aktive virkestoffer administrert alene.

Absorpsjon

Racemisk tramadol blir raskt og nesten fullstendig absorbert etter oral administrasjon. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengelighet av en enkelt 100 mg dose er ca. 75 %. Etter gjentatt administrasjon øker biotilgjengeligheten og når ca. 90 %.

Etter administrasjon av tramadolhydroklorid/paracetamol er den orale absorpsjonen av paracetamol rask og nesten fullstendig, og foregår hovedsakelig i tynntarmen. De høyeste plasmakonsentrasjonene for paracetamol nås etter ca. en time og blir ikke endret av samtidig administrering med tramadol. Den orale administrasjonen av tramadolhydroklorid/paracetamol sammen med mat hadde ingen signifikant påvirkning på høyeste plasmakonsentrasjon, eller grad av absorpsjon av hverken tramadol eller paracetamol, så tramadolhydroklorid/paracetamol kan tas uavhengig av måltider.

Distribusjon

Tramadol har høy vevsaffinitet (V_d , $\beta=203 \pm 40$ l). Det har en plasmaproteinbinding på ca. 20 %.

Paracetamol ser ut til å bli godt distribuert i det meste av kroppsvevet, bortsett fra fett. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 0,9 l/kg. En relativt liten del (~20 %) paracetamol bindes til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Tramadol blir metabolisert i stor grad etter oral administrering. Ca. 30 % av dosen blir utskilt uforandret i urinen, mens 60 % av dosen blir utskilt som metabolitter.

Tramadol blir metabolisert gjennom O-demetylering (katalysert av enzymet CYP2D6) til metabolitten M1, og gjennom N-demetylering (katalysert av CYP3A) til metabolitten M2. M1 blir metabolisert videre gjennom N-demetylering og ved konjugering med glukuronsyre. Plasmaeliminashalveringstiden til M1 er 7 timer.

Metabolitten M1 har analgetiske egenskaper og er mer potent enn modersubstansen. Plasmakonsentrasjonene av M1 er flere ganger lavere enn for tramadol og det er usannsynlig at den bidrar til den kliniske effekten ved gjentatte doser.

Hemming av én eller begge typene isoenzymene CYP3A4 og CYP2D6 involvert i biotransformasjonen av tramadol kan påvirke plasmakonsentrasjonen av tramadol ellers dets aktive metabolitt.

Paracetamol blir hovedsakelig metabolisert i leveren gjennom to metabolismeveier: Konjugering til glukuronat eller sulfat. Sulfateringsveien kan raskt bli mettet ved doser over de terapeutiske. En liten del (mindre enn 4 %) blir metabolisert av cytokrom P 450 til et aktivt intermediat (N-acetylbenzokinonimin) som, ved normal bruk, raskt blir detoksifisert av redusert glutation og utskilt i urin etter konjugering til cystein og merkaptursyre. Imidlertid øker mengden av denne metabolitten ved massiv overdose.

Eliminasjon

Tramadol og dets metabolitter blir hovedsakelig utskilt via nyrene. Halveringstiden for paracetamol er ca. 2 til 3 timer hos voksne. Den er kortere hos barn og litt lengre hos nyfødte og hos cirrhopasienter. Paracetamol blir hovedsakelig utskilt ved doseavhengig omdannelse til glukuronider og sulfat-konjugater. Mindre enn 9 % av paracetamol utskilles uforandret i urin. Ved nyresvikt er halveringstiden for begge virkestoffene forlenget.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tramadol:

Hos rotter har tramadoldoser fra 50 mg/kg/dag forårsaket toksiske effekter hos morydyrene og økt neonatal mortalitet. Hos avkommet ble det sett forstyrrelser i bendannelse og forsinket vaginal og okulær åpning. Fertilitet hos hannrottene ble ikke påvirket. Høye doser (fra 50 mg/kg/dag og høyere) reduserte drektighetsfrekvensen hos hunnrottene. Hos kaniner er det sett toksiske effekter hos morydyrene fra 125 mg/kg samt skjelettanomalier hos avkommet.

I noen *in-vitro* testsystemer er det sett mutagene effekter. *In-vivo* studier viste ingen slike effekter. I henhold til nåværende kunnskap kan tramadol klassifiseres som ikke-mutagent. Studier på karsinogen potensial for tramadolhydroklorid er utført på rotter og mus. Studie på rotter ga ingen tegn på substansrelatert økning i tumor-insidens. I studie på mus var det en økt insidens av levercelleadenomer hos hanndyr (en doseavhengig ikke-signifikant økning fra 15 mg/kg og oppover) og en økning i lungetumorer hos hunndyr i alle doser (signifikant, men ikke doserelatert).

Paracetamol

I dyrestudier for undersøkelse av akutt, sub-kronisk og kronisk toksisitet av paracetamol i rotter og mus, ble gastrointestinale lesjoner, blodtallendringer, degenerering av hepatisk og renal parenkym og nekrose observert. Disse endringene er både relatert til virkemekanismen, og til metabolismen av paracetamol.

Omfattende studier har ikke vist noen relevant gentoksisk risiko av paracetamol i terapeutiske (dvs. ikke-toksiske) doser. Langtidsstudier på rotter og mus ga ingen indikasjon på karsinogen effekt av ikke levertoksiske doser av paracetamol. Paracetamol passerer placentabarrieren. Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksitet. Konvensjonelle studier utført i henhold til dagens standarder for vurdering av reproduksjons- og utviklingstoksitet er ikke tilgjengelig.

Tramadol/paracetamol kombinasjon

Kombinasjonen tramadol/paracetamol er vist å være embryotoksisk og føtotoksisk i rotter ved maternotoksisk dose (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), dvs. 8,3 ganger maksimal terapeutisk dose hos menneske. Ingen teratogene effekter er observert på dette dosenivået. Toksisiteten på embryoet og fosteret resulterer i redusert fostervekt og en økning i overtallige ribben. Lavere doser, som forårsaker mindre alvorlig maternotoksisk effekt (10/87 og 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), ga ikke toksisk effekt på embryo eller foster. Ingen teratogen effekt som kan knyttes til legemidlet er blitt observert i avkom til rotter behandlet oralt med kombinasjonen tramadol/paracetamol.

Det er ikke utført prekliniske studier for å evaluere karsinogenisitet, mutagenitet og effekter på fertilitet med denne kombinasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Stivelse, pregelatinisert
Cellulosepulver
Natriumstivelseglykolat (type A)
Maisstivelse
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 400
Jernoksid, gult (E172)

Polysorbat 80
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig PVC/aluminiumblistere pakket i en eske.

Pakningsstørrelser på 20, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9868

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.05.2015

Dato for siste fornyelse: 09.03.2020

10. OPPDATERINGSDATO

13.06.2022