

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadin 50 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tramadolihydrokloridi 50 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 50 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kova liivatekapseli koko 3, runko-osa oranssi, yläosa vihreä, sisältö valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikeiden ja keskivaikeiden kipuoireiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuherkkyyden mukaan. Yleensä pitää valita pienin vaikuttava annos.

Aikuisille ja yli 14-vuotiaille tavallinen aloitusannos on 1-2 kapselia kerta-annoksena. Jos haluttua vaikutusta ei ole saavutettu ½-1 tunnin kuluessa, annos voidaan toistaa. Tavallinen ylläpitoannos pitkäaikaisessa hoidossa on 1-2 kapselia 3-4 kertaa vuorokaudessa. Suurin suositeltu annos on 400 mg vuorokaudessa.

Ikäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen alle 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinisesti merkittävää maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaatio voi olla hidastunut. Sen vuoksi annosväliä on tarvittaessa pidennettävä potilaskohtaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolin eliminaatio on hidastunut. Näiden potilaiden osalta annosvälin pidentämistä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti.

Pediatriset potilaat

Tramadolin käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Kapselit on nautittava kokonaisina riittävän nestemäärän kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Alkoholin, kipu- tai unilääkkeiden yliannostuksen aiheuttama keskushermoston lamaantuminen.

Tramadolia ei tule käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa eikä niiden käytön lopettamista seuraavina kahtena viikkona.

Tramadolia ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikeahoitoinen epilepsia, vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Tramadinia ei tule käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadolia saa käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen potilailla, jotka ovat riippuvaisia opioideista, joilla on kallovamma, sokki, tuntemattomasta syystä alentunut tajunnan taso, häiriö hengityskeskusten toiminnassa tai kohonnut kallonsisäinen paine.

Varovaisuutta on noudatettava myös potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai taipumus kouristuksiin.

Tramadolin käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, jos potilaalla esiintyy opioidiriippuvuutta.

Tramadolin on raportoitu aiheuttavan kouristuksia terapeuttisilla annoksilla ja riski saattaa kasvaa käytettäessä annoksia, jotka ylittävät tavanomaisen vuorokausiannoksen ylärajan. Epileptisten kouristusten vaara saattaa lisääntyä potilailla, jotka käyttävät muita epileptistä kohtauskynnystä alentavia lääkkeitä (ks. 4.5). Epilepsiapotilaita ja epileptisille kohtauksille tai muille kouristuksille alttiita potilaita tulee ainoastaan pakottavissa tapauksissa hoitaa tramadolilla.

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

Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla hoidon tulee olla lyhytkestoista ja tapahtua tarkassa lääkärin valvonnassa.

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

Tramadoli ei sovellu korvaushoidoksi opioidiriippuvaisille potilaille. Vaikka tramadoli on opioidiagonisti, sillä ei voida lievittää morfiinivieroituksen oireita.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden, samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Tramadolin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden, samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Tällaisten reaktioiden riskin vuoksi em. kaltaisten lääkkeiden samanaikaista käyttöä voidaan harkita ainoastaan potilaille, joille vaihtoehdot opioidit eivät sovi. Jos päädytään määräämään tramadolia käytettäväksi yhdessä sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja lyhyintä mahdollista hoitoaika. Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti hengityslamaan ja sedaatioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta. Tällaisessa yhteiskäytössä suositellaan myös ehdottomasti kertomaan sekä potilaille että heidän hoitajilleen/läheisilleen siitä, että heidän tulee seurata tilannetta em. oireiden varalta (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 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 %
pohjoiseurooppalaiset	1–2 %

Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla

Julkaistussa kirjallisuudessa on raportoitu, että obstruktiivisen uniapnean takia tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia, mutta henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa 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.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolia ei tule käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

Henkeä uhkaavia keskushermoston, hengitys- sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan liittyviä yhteisvaikutuksia on todettu potilailla, jotka ovat saaneet MAO:n estäjiä viimeisten 14 päivän aikana ennen opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voi sulkea pois Tramadinin käytön yhteydessä.

Alkoholin ja keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voimistaa tramadolin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, sillä näillä lääkkeillä on additiivinen keskushermoston toimintaa lamaava vaikutus. Samanaikaisessa hoidossa annokset on pidettävä mahdollisimman pieninä ja hoitoaika mahdollisimman lyhyenä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen tramadolin antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä interaktioita. Simetidiini ja muut entsyymi-inhibiittorit saattavat hidastaa tramadolin metaboloitumista.

Karbamatsepiiniin (entsyymi-induktori) edeltävä tai samanaikainen käyttö saattaa heikentää ja lyhentää tramadolin analgeettista vaikutusta.

Neuroleptien samanaikaisesta käytöstä on joskus todettu aiheutuneen epileptisiä kohtauksia.

Karbamatsepiini voi pienentää tramadolin pitoisuuksia seerumissa ja siten heikentää sen vaikutusta.

Tramadolin käyttö yhdessä agonisti-antagonististen valmisteiden (esim. buprenorfiinin, nalbufiinin, pentatsosiinin) kanssa ei ole suositeltavaa, sillä puhtaan agonistin analgeettinen vaikutus saattaa teoriassa tällöin heikentyä.

Varovaisuutta on noudatettava tramadolin yhteiskäytössä kumariiniantikoagulanttien (esim. varfariinin) kanssa, koska joillakin potilailla on raportoitu ilmenneen INR-arvojen kohoamista, runsaita verenvuotoja ja verenpurkaumia.

Tunnetut sytokromi CYP3A4:ää inhiboivat lääkkeet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat inhiboida tramadolin metaboloitumista (N-demetylaatiota) sekä todennäköisesti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboloitumista. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 4.8).

Rajatussa määrässä tutkimuksia pahoinvointilääke ondansetronin (5-HT₃ antagonistin) käyttö pre- tai postoperatiivisesti lisäsi tramadolin tarvetta postoperatiivisesta kivusta kärsivillä potilailla.

Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet ja muut kouristuskynnystä alentavat lääkkeet (kuten bupropioni, mirtatsapiini ja tetrahydrokannabinoli).

Tramadolin ja serotonenergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotonnergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini. Serotoniinisyndrooma on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani nykimäkouristus (klonus)
- indusoitu tai silmän nykimäkouristus, johon liittyy kiihtyneisyys ja runsas hikoilu
- vapina ja heijastevilkkaus
- suurentunut lihasjänteys, johon liittyy ruumiinlämpö >38°C sekä indusoitu tai silmän nykimäkouristus.

Serotoniinioireyhtymä voi ilmetä myös sekavuutena, kiihtyneisyytenä, hikoiluna, ataksiana, myoklonuksena ja ripulointina. Serotonenergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti. Hoito riippuu oireista ja niiden vaikeusasteesta. Samanaikainen ritonaviiri-lääkitys voi nostaa tramadolin pitoisuutta seerumissa aiheuttaen lisääntyneitä toksisuutta.

Tramadolia ei tule käyttää samanaikaisesti bupropioni/amfetabutamonin kanssa ilman pakottavia kliinisiä perusteita, jolloin tupakoinnin lopettamisen hyöty on suurempi kuin mahdollinen kohtausriski. Hoidon ajan suositellaan enimmäisannoksena 150 mg bupropioni/amfetabutamonia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tramadolia ei tule käyttää raskauden aikana, koska tramadolín turvallisuudesta raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tutkimustietoa. Eläinkokeissa tramadoli vaikutti suurina pitoisuuksina luun muodostukseen. Tramadoli läpäisee istukan, mutta kliinisessä käytössä ei ole havaittu viitteitä sikiölle aiheutuneista haitoista. Jatkuva käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle.

Synnytys

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadoli ei vaikuta kohdun supistusvireyteen. Lääke saattaa vaikuttaa vastasyntyneen hengitystiheyteen, mutta tällä ei tavallisesti ole kliinistä merkitystä.

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

Tramadoli saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä. Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä muiden psykotrooppisten aineiden, erityisesti alkoholin kanssa.

Tramadoli voi aiheuttaa joillekin potilaille myös vapinaa, näköhäiriöitä tai havaintohäiriöitä. Jos näitä ilmenee, ajamisesta ja koneiden käyttämisestä on syytä pidättäytyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

- hyvin yleiset (>1/10)
- yleiset (>1/100, <1/10)
- melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)
- harvinaiset (>1/10 000, <1/1000)
- hyvin harvinaiset (<1/10 000)
- esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmät (>1/10) tramadolín haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja pyöritys.

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset:

Allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmit, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksia.

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset:

Hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, painajaiset.

Psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöstä toiseen voimakkuudeltaan ja luonteeltaan (riippuen persoonallisuudesta ja lääkityksen kestosta), voi ilmetä. Näitä ovat mielialan muutokset (tavallisesti eläatio, toisinaan dysforia), aktiivisuuden muutokset (tavallisesti vähentyminen, toisinaan lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Riippuvuutta voi ilmetä.

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Tuntematon:

Hypoglykemia.

Hermosto

Hyvin yleiset:

Huimaus.

Yleinen:

Päänsärky, tokkuraisuus.

Harvinaiset:

Ruokahalun muutokset, parestesiat, vapina, hengityslama, epileptiformiset kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen.

Hengityslamaa voi ilmetä jos tramadolin suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Epileptiformisia kouristuksia on tavattu korkeiden tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskynnystä alentavan lääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Silmät

Harvinaiset:

Näön hämärtyminen, näköhäiriöt

Sydän

Melko harvinaiset:

Säätelyhäiriöt (palpitaatio, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Nämä haittavaikutukset ilmenevät varsinkin seisoma-asennossa sekä heikkokuntoisilla potilailla.

Harvinaiset:

Bradykardia, verenpaineen nousu.

Nämä haittavaikutukset esiintyvät etenkin suonensisäisen annostelun yhteydessä ja fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen:

Hengenahdistus.

Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä tramadoliin ei ole voitu osoittaa.

Hengitysdepressio, varsinkin jos käytössä on muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset:

Pahoinvointi.

Yleiset:

Oksentelu, ummetus, suun kuivuminen.

Melko harvinaiset:

Oksentamistunne, ripuli, vatsaärsytys, vatsakipu (esim. paineentunne, kylläisyyden tunne).

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset:

Maksaentsyymiarvojen kohoaminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset:

Hikoilu.

Melko harvinaiset:

Allergiset iho-oireet (esim. kutina, ihottuma, punoitus).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset:

Lihasteikkous.

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset:

Virtsanamisen häiriöt ja/tai vähäinen virtsaneritys.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset:

Uupumus.

Harvinaiset:

Vieroitusoireet, jotka ovat samankaltaisia kuin opioidivieroituksen yhteydessä, saattaa esiintyä: agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Muita vieroitusoireita, joita on hyvin harvoin esiintynyt tramadoloin käytön lopettamisen yhteydessä, ovat paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, korvien soiminen ja epätavalliset keskushermosto-oireet.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen tyypillisiä oireita ovat pupillien supistuminen, oksentelu, uneliaisuus, kardiovaskulaarinen kollapsi, hengityksen lamaantuminen, sedaatio ja kooma ja kouristukset.

Hoito

Yliannostuksen hoidossa on tärkeää hengitysfunktion ja riittävän verenkierron ylläpito sekä potilaan suojaaminen nestevajaukselta ja ruumiinlämmön laskulta. Hengityksen lamaantumista voidaan lieventää toistuvilla, pienillä naloksoni-annoksilla ja kouristuksia bentsodiatsepiineilla. Maha tyhjennetään joko oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Hemodialyysi tai hemofiltraatio eivät riitä yliannostuksen hoidoksi, koska ne poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut opioidit, ATC-koodi: N02AX0

Tramadoli on opiaatteihin kuuluva analgeetti, jonka agonistiset ominaisuudet kohdistuvat etenkin myy-reseptoriin. Tramadoli edistää endogeenistä kivunsäätelyä osittain estämällä noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa hermosoluihin, osittain lisäämällä serotoniinin vapautumista. Tämän merkitys on epäselvä. Vaikutus alkaa 1 tunnin kuluttua ja kestää noin 6 tuntia. Tramadolilla kuten muillakin sentraalisesti vaikuttavilla opiaateilla on myös antitussivisia ominaisuuksia. Sen sijaan tramadolin hengityskeskusta lamaava vaikutus on pienempi kuin muilla opiaateilla, ja opiaateille ominaiset vaikutukset gastrointestinaaliseen motiliteettiin ja verenkiertoelimistöön ovat vähäisiä.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettuna tramadoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Ensikierron metaboliasta johtuen tramadolin absoluuttinen hyväksikäytettävyys on oraalista annoksesta 68 %. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan n. 1-2 tunnissa.

Tramadolin kudosaaffiniteetti on suuri; sen jakautumistilavuus on 203 ± 40 litraa. Se sitoutuu noin 20 %:sti plasman proteiineihin.

Tramadoli läpäisee veri-aivoesteen ja istukan.

Tramadolin tai sen metaboliitin erittyminen rintamaitoon on vähäistä (noin 0,1 %).

Tramadolin metaboloituminen tapahtuu pääasiassa N- ja O-desmetylaation ja niitä seuraavan konjugaation välityksellä. Tunnetuista metaboliiteista yksi (O-desmetyylitramadoli) on farmakologisesti aktiivinen, mutta sen pitoisuus veressä tramadoliiin verrattuna on niin alhainen, että sillä ei ole kliinistä merkitystä. Sytokromi P4502D6 katalysoi O-desmetylaatiota. Tämä entsyymi puuttuu 5-10 prosentilta länsimaisilta ihmisiltä, jotka ovat ns. hitaita metaboloijia. Kyseisillä potilailla tramadolin pitoisuus plasmassa kohoaa ja O-desmetyylitramadolin vähenee voimakkaasti.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes täydellisesti munuaisten kautta. Eliminaation puoliintumisaika on 5-7 tuntia. Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puoliintumisaika voi kaksinkertaistua. Tramadolia ei tule käyttää potilailla, joilla on sekä maksan että munuaisten vaikea vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa rotilla (20 mg/kg) ja koirilla (10 mg/kg) ei ole todettu hematologisia, kliinis-kemiallisia tai histologisia muutoksia. Vain suurimmilla, selvästi terapeuttisia annoksia korkeammilla annoksilla todettiin keskushermostoperäisiä haittavaikutuksia.

Mutageenisia vaikutuksia ei ole havaittu, mutta korkeilla annoksilla (>15 mg/kg, hiiri) on todettu keuhkokasvaimia.

Vaikutuksia fertiiliteettiin ei eläinkokeissa ole havaittu, mutta emolle toksisilla annoksilla on todettu poikaskuolleisuuden lisääntymistä sekä luustomuutoksia rotilla (>50 mg/kg) ja kaniineilla (>125 mg/kg).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti 50 mg
kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

Kapselikuori sisältää liivatetta, indigokarmiinia E132, titaanidioksidia E171, ja rautaoksidia E172.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

20, 100 kapselia, PVC-alumiini -läpipainopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12346

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.12.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.5.2018