

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dolatramyl 100 mg depottabletti
Dolatramyl 150 mg depottabletti
Dolatramyl 200 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dolatramyl 100 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.
Dolatramyl 150 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 150 mg tramadolihydrokloridia.
Dolatramyl 200 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Dolatramyl 100 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 0,19mg laktoosia.
Dolatramyl 150 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 0,29 mg laktoosia.
Dolatramyl 200 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 0,38 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

100 mg depottabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”M” ja toisella puolella ”TM1”.

150 mg depottabletti: vaalean oranssi, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”M” ja toisella puolella ”TM2”.

200 mg depottabletti: ruskehtavan oranssi, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”M” ja toisella puolella ”TM3”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean ja keskivaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Yleensä tulee valita pienin analgeettisesti vaikuttava annos. Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Dolatramyl-valmisteen annostus on seuraava:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aloitusannos on tavallisesti 50–100 mg tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa, aamulla ja illalla. Jos tämä annos ei tuo riittävää kivun lievitystä, voidaan annosta nostaa 150 mg:aan tai 200 mg:aan tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Potilaan tarpeiden perusteella seuraavat annokset voidaan antaa ennen kuin 12 tuntia edellisen annoksen antamisesta on kulunut, mutta vasta aikaisintaan 8 tunnin kuluttua. Vuorokauden kuluessa ei missään tapauksessa saa ottaa useampaa kuin kahta annosta.

Tästä lääkevalmisteesta on olemassa muita vahvuuksia, jos annostusta ei voida toteuttaa tällä vahvuudella.

Yleensä tulee käyttää pienintä analgeettisesti vaikuttavaa annosta. Ainoastaan poikkeuksellisissa hoitotilanteissa voidaan antaa yli 400 mg tramadolihydrokloridia vuorokaudessa.

Dolatramyl-valmistetta ei tule missään olosuhteissa käyttää kauemmin kuin on ehdottomasti välttämätöntä. Mikäli sairauden luonne ja vaikeusaste edellyttävät kivun pitkäaikaishoitoa tramadolihydrokloridilla, potilaan tilannetta on huolellisesti ja säännöllisesti seurattava (ja mahdollisesti pidettävä hoitotaukoja) sen selvittämiseksi, missä määrin hoidon jatkaminen on tarpeen.

Pediatriset potilaat

Dolatramyl ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät 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 tramadolien eliminaatio on hidastunut. Näiden potilaiden osalta annosvälin pidentämistä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti. Dolatramyl-depottabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletteja ei saa jakaa eikä purra, vaan ne niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Lääke voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

4.3 Vasta-aiheet

Dolatramyl-depottabletteja ei saa antaa potilaille

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on akuutti alkoholi-, hypnootti-, analgeetti-, opioidi- tai muu psyykenlääkemyrkytys
- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO-estäjiä (ks. kohta 4.5)
- joilla on kontrolloimaton epilepsia
- huumausaineiden vieroitushoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadolihydrokloridin käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilailla, joilla esiintyy opioidiriippuvuutta, joilla on päähän kohdistunut vamma, jotka ovat sokissa, joiden tajunnan taso on

tuntemattomasta syystä laskenut, joilla on hengityskeskukseen tai hengitystoiminnan häiriötä, joilla kallonsisäinen paine on suurentunut tai joilla on keskivaikea tai vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Dolatramyl-depottabletteja ei saa käyttää yhdessä alkoholin kanssa.

Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on hengityslama, liiallista bronkiaalista eritystä tai jos hän saa samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkeaineita (ks. kohta 4.5), tai jos suositeltu annostus on ylitetty huomattavasti (ks. kohta 4.9), koska hengityslaman mahdollisuutta ei voida näissä tilanteissa sulkea pois.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

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

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

CYP2D6-metabolia

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaumus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaumus. 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.

Kouristuksia on todettu joillakin potilailla, jotka ovat saaneet tramadolihydrokloridia suositelluilla annostasoilla. Vaara saattaa olla suurempi tramadolihydrokloridiannosten ylittäessä suositellun suurimman vuorokausiannoksen (400 mg). Lisäksi tramadolihydrokloridi saattaa lisätä epileptisten kohtausten vaaraa potilailla, jotka käyttävät muita epileptistä kohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotilaita tai epileptisille kohtaauksille alttiita potilaita tulee ainoastaan pakottavissa tapauksissa hoitaa tramadolihydrokloridilla.

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla tramadolihydrokloridihoidon tulee olla lyhytkestoista ja tapahtua tarkassa lääkärin valvonnassa. Harvoissa tapauksissa tramadolihydrokloridi voi aiheuttaa vieroitusoireita terapeuttisilla annoksilla.

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

Tramadolihydrokloridi ei sovellu korvaushoidoksi opioidiriippuvaisille potilaille. Vaikka tramadoli on opioidiagonisti, sillä ei voida estää morfiinivieroituksen oireita.

Dolatramyl-depottabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosin/galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolihydrokloridia ei tule käyttää yhdessä MAO-estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

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

Tramadolihydrokloridin käyttö yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden tai alkoholin kanssa saattaa voimistaa keskushermostovaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavanlaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen Dolatramyl-valmisteen antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä interaktioita. Karbamatsepiinin (entsyymi-induktori) edeltävä tai samanaikainen käyttö saattaa heikentää ja lyhentää Dolatramyl-valmisteen analgeettista vaikutusta.

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

Tramadoli voi saada aikaan kouristuksia ja voimistaa selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), trisyklisen masennuslääkkeiden,

antipsykoottien ja muiden epileptistä kohtauskynnystä alentavien lääkevalmisteiden (kuten bupropioni, mirtatsapiini, tetrahydrokannabinoli) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Tramadolin samanaikainen käyttö serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), MAO:n estäjien (ks. kohta 4.3), trisyklisten masennuslääkkeiden ja mirtatsapiinin, kanssa saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotoniinioireyhtymä on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista:

- Spontaani nykimäkouristus (klonus)
- Indusoituva tai silmän klonus, johon liittyy agitaatiota ja hikoilua
- Vapina ja heijastevilkkaus
- Hypertonია ja yli 38C° lämpö sekä indusoituva tai silmän klonus.

Serotoninergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti. Hoito riippuu oireista ja niiden vaikeusasteesta.

On noudatettava varovaisuutta tramadolihydrokloridin yhteiskäytössä kumariiniantikoagulanttien (esimerkiksi varfariinin) kanssa, koska joillakin potilailla on raportoitu ilmenneen INR-arvojen kohoamista, suuria verenvuotoja ja ekkymoosia.

Tunnetut sytokromi CYP3A4:ää inhiboivat aineet, 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).

Antiemeetti 5-HT₃ antagonisti ondansetronin pre- ja postoperatiivinen käyttö on lisännyt tramadolihydrokloridin tarvetta postoperatiivista kipua sairastavilla potilailla rajoitetussa määrässä tutkimuksia.

Vältä tramadolihydrokloridin samanaikaista käyttöä opioidiagonisti/-antagonisti -yhdistelmien kanssa tai osittaisten opioidiagonistien kanssa, sillä se voi vähentää tramadolihydrokloridin kipua lievittävää vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tramadolihydrokloridin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta. Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadoliantistukset ovat aiheuttaneet muutoksia elinten kehityksessä, luutumissa ja neonataalikuolleisuudessa. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan (ks. kohta 5.3).

Dolatramyl-depottablettien käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadolihydrokloridi ei vaikuta kohdun supistusvireyteen. Lääke saattaa vaikuttaa vastasyntyneen hengitystiheyteen, mutta tällä ei ole tavallisesti kliinisesti merkitystä. Jatkuva käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ei ole todettu viitteitä siitä, että tramadolihydrokloridi vaikuttaisi hedelmällisyyteen. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet tramadolihydrokloridilla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tramadolihydrokloridi saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä. Tämä vaikutus saattaa voimistua alkoholin vaikutuksesta, hoidon alussa, kun lääkevalmistetta vaihdetaan tai käytettäessä samanaikaisesti muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä tai antihistamiineja. Jos potilailla ilmenee vaikutuksia, heitä tulisi kehottaa välttämään ajamista ja koneiden käyttöä. Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä muiden psykotrooppisten aineiden, erityisesti alkoholin, kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja huimaus, joita molempia on havaittu ilmenevän yli 10 %:lla potilaista.

Esiintyvyyshäilytykset on määritelty 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)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, hypersensitiivisyys (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioedeema)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Harvinainen	Ruokahalun muutokset
	Tuntematon	Hypoglykemia
<i>Psykykkiset häiriöt</i>	Harvinainen	Hallusinaatiot, sekavuustila, unihäiriöt, delirium, ahdistuneisuus ja painajaiset. Tramadolihydrokloridin käytön yhteydessä voi ilmetä psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöstä toiseen voimakkuudeltaan ja luonteeltaan (riippuen persoonallisuudesta ja hoidon kestosta). Näitä ovat mielialan muutokset (tavallisesti elatio, toisinaan dysforia), aktiivisuuden muutokset (tavallisesti vähentyminen, toisinaan lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen häiriöt (esim. päätöksentekokäyttäytyminen, havaintohäiriöt). Riippuvuutta voi ilmetä. Vieroitusoireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi ilmetä: agitaatio,

		ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet. Muita tramadolihydrokloridin käytön lopettamisen yhteydessä hyvin harvoin todettuja oireita ovat paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, parestesiat, tinnitus ja poikkeavat keskushermosto-oireet (kuten sekavuus, harhaluulot, depersonalisaatio, derealisaatio, vainoharhaisuus).
<i>Hermosto</i>	Hyvin yleinen	Huimaus
	Yleinen	Päänsärky, tokkuraisuus
	Harvinainen	Parestesiat, vapina, epileptiformiset kouristukset*, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen, puheen häiriöt
	Hyvin harvinainen	Huimaus
<i>Silmät</i>	Harvinainen	Mioosi, näön hämärtyminen, mydriaasi
<i>Sydän</i>	Melko harvinainen	Kardiovaskulaariset säätelyhäiriöt (palpitaatio, takykardia, ortostaattinenhypotensio tai verenkierron kollapsi). Näitä haittavaikutuksia voi ilmetä etenkin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä ja fyysisesti rasittuneilla potilailla.
	Harvinainen	Bradykardia, verenpaineen nousu
<i>Verisuonisto</i>	Hyvin harvinainen	Punastuminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Harvinainen	Hengityslama*, dyspnea
	Tuntematon	Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ummetus, suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Oksentamistunne, epämukava tunne maha-suolikanavassa (paineentunne, turvotus), ripuli
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleinen	Hyperhidroosi
	Melko harvinainen	Ihoreaktiot (esimerkiksi kutina, ihottuma, nokkosrokko)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Harvinainen	Lihasjeikkous
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Harvinainen	Virtsamishäiriöt (virtsaamisvaikeudet, dysuria ja virtsaumpi)
<i>Yleisoireet ja</i>	Yleinen	Väsymys

<i>antopaikassa todettavat haitat</i>		
---	--	--

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Periaatteessa tramadolihydrokloridimyrkytyksestä odotettavissa olevat oireet ovat samankaltaisia kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti miöosi, oksentelu, pyörtyminen, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengitystoiminnan lamaantuminen (jopa hengityspysähdys).

Hoito

Tilanteessa sovelletaan yleisiä ensiaputoimenpiteitä. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraatio!) ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Hengitystoiminnan lamaantumista voidaan hoitaa naloksonilla. Naloksonin anto voi lisätä kouristuskohtausten riskiä. Eläinkokeissa naloksonilla ei ollut vaikutusta kouristuksiin. Kouristustapauksessa potilaalle tulee antaa laskimoon diatsepaamia. Jos myrkytys liittyy suun kautta otettuun lääkemuotoon, ruoansulatuselimistön puhdistamista aktiivihieillä suositellaan vain kahden tunnin kuluessa tramadolihydrokloridin ottamisesta. Myöhemmin tehty ruoansulatuselimistön puhdistus saattaa olla hyödyllinen, jos myrkytys on aiheutunut poikkeuksellisen suurista lääkemääristä tai pitkävaikutteisesta lääke muodosta.

Hemodialyysi ja hemofiltraatio poistavat tramadolihydrokloridia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen Dolatramyl-valmisteen aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltraatio ei riitä detoksifikaatiohoidoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut opioidit, ATC-koodi: N02AX02

Vaikutusmekanismi

Tramadolihydrokloridi on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas μ -, δ - ja κ -reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti μ -reseptoriin. Tramadolihydrokloridi vaikuttaa

analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin eritystä.

Tramadolihydrokloridilla on yskänärstytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei ole laajalla analgeettisella annosalueella hengitystoimintaa lamaavaa vaikutusta. Se ei myöskään vaikuta maha-suolikanavan motiliteettiin. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolien vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10 (yksi kymmenesosa) - 1/6 (yksi kuudesosa) morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

Pediatriiset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolien vaikutusta yli 2000:lla pediatriisella potilaalla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 17 ikävuoteen. Tutkimuksissa hoidettiin seuraavista syistä aiheutunutta kipua: leikkauksen jälkeinen kipu (lähinnä vatsakipu), kirurgisen hampaanpoiston aiheuttama kipu, murtumien, palovammojen ja traumausten aiheuttama kipu sekä muut kiputilat, joihin luultavasti tarvitaan kipulääkitystä ainakin 7 päivän ajan.

Kun tramadolia annettiin kerta-annoksina enintään 2 mg/kg tai useina annoksina enintään 8 mg/kg vuorokaudessa (enintään 400 mg vuorokaudessa), tramadolien todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbupiiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadolien tehon. Tramadolien turvallisuusprofiili oli samanlainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisesta tramadolihydrokloridiannoksesta imeytyy yli 90 %. Sen keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuuteen. Ero imeytyneen ja plasmassa todetun muuttumattoman tramadolihydrokloridin määrän välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Oraalisesta annoksesta metaboloituu ensikierrossa kuitenkin enimmillään vain 30 %.

Huippupitoisuus plasmassa (141 ± 40 ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua tramadolihydrokloridi 100 mg depottabletti -annoksesta. Tramadolihydrokloridi 200 mg -depottabletilla vastaava pitoisuus (260 ± 62 ng/ml) saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Tramadolihydrokloridilla on suuri kudosaaffiniteetti ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Noin 20 % tramadolista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Tramadolihydrokloridi läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Tramadolihydrokloridi ja sen O-demetyyli metaboliitti kulkeutuvat hyvin pienissä määrin äidinmaitoon (0,1 % ja 0,02 % annoksesta).

Biotransformaatio

Tramadolihydrokloridin eliminaation puoliintumisaika, $t_{1/2,B}$, on noin 6 tuntia riippumatta antotavasta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla noin 1,4 kertaa pitempi.

Ihmisellä tramadolihydrokloridin metabolia koostuu pääasiassa N- ja O-demetylaatiosta sekä O-demetylaatiotuotteiden glukuronikonjugaatiosta. Metaboliiteista ainoastaan O-demetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen.

Toistaiseksi virtsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-demetyylitramadoli on vaikutukseltaan 2 - 4 kertaa voimakkaampi kuin tramadolihydrokloridi. Sen puoliintumisaika on 7,9 h (vaihteluväli 5,4 - 9,6 h; 6 tervettä vapaaehtoista) ja on suunnilleen sama kuin tramadolihydrokloridin.

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

Eliminaatio

Tramadolihydrokloridi ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyi virtsan mukana. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa hieman pidentää tramadolihydrokloridin puoliintumisaikaa. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaikaksi on saatu $13,3 \pm 4,9$ h (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ h (O-demetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 h ja 36 h. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <5 ml/min) vastaavat keskiarvot olivat $11 \pm 3,2$ h ja $16,9 \pm 3$ h sekä äärimmäiset arvot 19,5 h ja 43,2 h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tramadolihydrokloridin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Tramadolihydrokloridin analgeettinen vaikutus riippuu annosvasteisesti sen pitoisuudesta plasmassa, mutta suhde vaihtelee huomattavasti yksilöstä toiseen. Vaikutus saadaan tavallisesti aikaan pitoisuudella 100 – 300 ng/ml.

Pediatriset potilaat

Kun tramadolia annettiin kerta-annoksina tai useina annoksina suun kautta 1–16-vuotiaille koehenkilöille, todettiin tramadolien ja O-demetyylitramadolien farmakokinetiikan olevan yleensä samanlaista kuin aikuisilla, kun annosta säädettiin kehonpainon mukaan. Sen sijaan farmakokinetiikassa oli suurempaa vaihtelua yksilöiden välillä ≤ 8 -vuotiailla.

Tramadolin ja O-demetyylitramadolien farmakokinetiikkaa on tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla, mutta sitä ei ole täysin luonnehdittu. Tutkimukset, joissa on ollut mukana tämän ikäisiä koehenkilöitä, osoittavat, että O-demetyylitramadolien muodostumisnopeus CYP2D6-entsyymien kautta kasvaa vastasyntyneillä koko ajan, ja CYP2D6-entsyymien aktiivisuuden odotetaan saavuttavan aikuista vastaavan tason noin 1 vuoden ikään mennessä. Lisäksi kehittymätön glukuronidaatiojärjestelmä ja kehittymätön munuaisten toiminta saattavat johtaa O-demetyylitramadolien hitaaseen eliminaatioon ja kertymiseen alle 1-vuotiailla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tramadolihydrokloridia suun kautta ja parenteraalisesti 6 - 26 viikon ajan sekä koirille suun kautta 12 kuukauden ajan, koe-eläimissä ei todettu tramadoli-altistukseen liittyviä hematologisia, kliinisiä-kemiallisia eikä histologisia muutoksia. Keskushermostovaikutuksia, joita todettiin ainoastaan suurilla, terapeuttisen annosalueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljen erityys, kouristukset ja hidastunut painon lisäys. Rotat sietivät ilman haittavaikutuksia oraalisia 20 mg:n annoksia sekä koirat oraalisia 10 mg:n ja rektaalisia 20 mg:n annoksia painokiloa kohti.

Tramadolihydrokloridin antaminen 50 mg/kg/vrk ja sitä suurempina annoksina aiheutti myrkytysvaikutuksia tiineissä rotissa ja lisäsi vastasyntyneiden pentujen kuolleisuutta. Pennuissa tramadolihydrokloridi aiheutti luutumishäiriöitä ja vaginan ja silmien avautumisen viivästyistä. Aine ei vaikuttanut urosten fertiiliteettiin. Suuret annokset (50 mg/kg/vrk tai sitä suuremmat annokset) vähensivät naaraiden tiineysfrekvenssiä. Tramadoliannos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat myrkytysvaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustoepämuodostumia pennuissa.

Tramadolihydrokloridilla on todettu mutageenisia vaikutuksia eräissä *in vitro* -kokeissa. Vastaavia vaikutuksia ei ole havaittu tutkimuksissa *in vivo*. Tähänastisten tietojen perusteella tramadolihydrokloridi voidaan luokitella ei-mutageeniseksi aineeksi.

Tramadolihydrokloridin tuumorigeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu tramadolialtistukseen liittyvää kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Hiirillä hepatosyyttiadenooman ilmaantuvuus lisääntyi uroksilla (annoksesta riippuvainen, tilastollisesti ei-merkittävä lisääntyminen annoksella 15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla), ja keuhkokasvainten ilmaantuvuus lisääntyi naarailla kaikilla annostustasoilla (tilastollisesti merkittävä, mutta annoksesta riippumaton lisääntyminen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Hypromelloosi
Piidioksidi, kolloidinen vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste 100 mg:

Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Talkki (E553 b)
Makrogoli
Propyleeniglykoli (E1520)
Titaanidioksidi (E171)

Kalvopäällyste 150 mg:

Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Talkki (E553 b)
Makrogoli
Propyleeniglykoli (E1520)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Ruskea rautaoksidi (E172)
Kinoliinikeltainen (E104)

Kalvopäällyste 200 mg:

Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Talkki (E553 b)
Makrogoli
Propyleeniglykoli (E1520)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Kinoliinikeltainen (E104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Al/OPA/PVC/Al-läpipainopakkaus 2 vuotta.

HDPE-purkki ja Al/PVC/PE/PVDC –läpipainopakkaus 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki. Purkki sisältää 100 depottablettia.

HDPE-purkki, jossa on kierrekorkki. Purkki sisältää 500 ja 1000 depottablettia (annosjakelupakkaus).

Al/OPA/PVC/Al ja Al/PVC/PE/PVDC –läpipainopakkaus pahvikotelossa, jossa on 10, 20, 20x1, 28, 30, 50, 56, 60, 60x1, 90 ja 100 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
10435 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 29450

150 mg: 29451

200 mg: 29452

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.6.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.7.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dolatramyl 100 mg depottabletter
Dolatramyl 150 mg depottabletter
Dolatramyl 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid
Varje depottablett innehåller 150 mg tramadolhydroklorid
Varje depottablett innehåller 200 mg tramadolhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 0,19 mg laktos
Varje tablett innehåller 0,29 mg laktos
Varje tablett innehåller 0,38 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Dolatramyl 100 mg depottablett: Vit till benvit, rund, bikonvex med fasade kanter, filmdragerad tablett märkt med "M" på ena sidan och "TM1" på andra sidan.

Dolatramyl 150 mg depottablett: Ljust orangefärgad, ovalformad, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt "M" på ena sidan och "TM2" på andra sidan.

Dolatramyl 200 mg depottablett: Brunaktigt orangefärgad, modifierad kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "M" på ena sidan och "TM3" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen skall anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos den enskilda patienten. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. Såvida inte annat föreskrivs skall Dolatramyl administreras på följande sätt:

Vuxna och barn över 12 år:

Vanlig startdos är 50 - 100 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen, morgon och kväll. Om smärtlindringen är otillräcklig kan dosen ökas till 150 mg eller 200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

Beroende på patientens behov kan påföljande dos tas tidigare än 12 timmar efter föregående dos, men får ej tas tidigare än 8 timmar efter föregående dos. Under inga omständigheter ska mer än två doser tas under en 24-timmarsperiod.

För doser som inte är praktiskt möjligt med den ena styrkan, finns det andra styrkor av detta läkemedel tillgängliga.

I allmänhet skall lägsta effektiva dosen väljas. Dagsdoser om 400 mg av tramadolhydroklorid bör inte överskridas annat än under speciella kliniska omständigheter.

Dolatramyl får under inga förhållanden användas under längre tid än absolut nödvändigt. Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling med tramadolhydroklorid skall noggrann och regelbunden övervakning ske (vid behov med avbrott i behandlingen) för att fastställa huruvida och i vilken omfattning ytterligare behandling krävs.

Pediatrik population

Dolatramyl tabletter är inte lämpliga för barn under 12 år.

Äldre patienter

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

Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov.

Dolatramyl tabletter rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna skall sväljas hela - oberoende av måltider - med tillräckligt mängd vätska och får inte delas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Dolatramyl tabletter är kontraindicerade vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- i samband med akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller andra psykofarmaka
- till patienter som får MAO (monoaminooxidashämmare) eller som tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5)
- hos patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling
- för användning vid narkotikaavvänjning

4.4 Varningar och försiktighet

Tramadolhydroklorid ska endast användas med särskild försiktighet vid behandling av opioidberoende patienter, liksom av patienter med skallskador, i chocktillstånd, med nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, med skador på andningscentrum eller andningsfunktionen samt med förhöjt intrakraniellt tryck, patienter med måttligt till svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.

Dolatriamyl skall användas med försiktighet på patienter som är känsliga för opiater.

Dolatriamyl bör ej användas i kombination med alkohol.

Försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter med andningsdepression eller kraftig bronkialsekretion, samt vid samtidig administrering av CNS-depressiva läkemedel (se avsnitt 4.5) eller om den rekommenderade dosen kraftigt överskrids (se avsnitt 4.9), då risken för andningsdepression inte kan uteslutas i dessa situationer.

Risk med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel:

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

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

CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattningar kan upp till 7 procent av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för biverkningar p.g.a. opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser.

Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga.

Uppskattningar av prevalens av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan:

Population	Prevalens (%)
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % till 6,5 %
asiater	1,2 % till 2 %
kaukasier	3,6 % till 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % till 2 %

Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iaktas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

Barn med nedsatt andningsfunktion

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

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadolhydroklorid i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramadolhydroklorid doserna överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg). Dessutom kan tramadolhydroklorid öka risken för kramper hos patienter som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med epilepsi eller patienter med kramphenägenhet skall endast i undantagsfall behandlas med tramadolhydroklorid.

Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. Till patienter med tendenser till drogmissbruk eller beroende skall tramadolhydroklorid enbart administreras under kortare perioder och noggrann medicinsk övervakning. I sällsynta fall kan tramadol vid terapeutiska doser ge upphov till abstinenssymtom.

När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.

Tramadolhydroklorid är inte lämpligt som ersättningsmedel vid opioidberoende. Trots att tramadol är en opioidagonist kan inte abstinenssymtom av morfin undertryckas.

Dolatramyl innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tramadolhydroklorid ska inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Hos patienter som behandlats med MAO-hämmare inom en 14 dagarsperiod före administrering av opioiden petidin har livshotande interaktioner inträffat som påverkat det centrala nervsystemet samt andningsfunktion och kardiovaskulär funktion. Det kan inte uteslutas att Dolatramyl ger liknande interaktioner med MAO-hämmare.

Vid samtidig användning av tramadolhydroklorid och andra centralt verkande läkemedel, inklusive alkohol, bör en möjlig förstärkning av CNS-effekterna tas i beaktande (se avsnitt 4.8).

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Resultaten från farmakokinetiska studier har hittills visat, att samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare) sannolikt inte ger upphov till kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan reducera den smärtlindrande effekten och förkorta verkningstiden.

Kombination mellan preparat som uppvisar blandad agonist/antagonistprofil (t ex buprenorfin, nalbufin, pentazocin) och tramadolhydroklorid rekommenderas ej då det är teoretiskt möjligt att den analgetiska effekten av den rena agonisten reduceras i sådana fall.

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) tricykliska antidepressiva medel och

andra krampröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) orsakar kramper (se avsnitt 4.4).

Serotonergt syndrom har rapporterats vid behandling med tramadol i kombination med serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapine. Tecken på serotonergt syndrom kan vara:

- Spontan klonus
- Inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores
- Tremor och hyperreflexi
- Hypertoni, kroppstemperatur > 38°C och inducerbar eller okulär klonus

Utsättning av serotonergt läkemedel leder vanligtvis till snabb förbättring. Behandling beror på typ och svårighetsgrad av symtomen.

Försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling med tramadolhydroklorid och kumarinderivat (t ex warfarin) pga rapporter om förhöjt INR med större blödning och ekkymos hos vissa patienter.

Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4 t ex ketokonazol och erytromycin skulle kunna hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering), liksom förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte utretts (se avsnitt 4.8).

I ett begränsat antal studier har pre- och postoperativa administrering av den antiemetiska 5-HT₃ antagonisten ondansetron ökat behovet av tramadolhydroklorid hos patienter med postoperativ smärta.

Undvik samtidig användning av tramadol med analgetika som har blandad opioidagonist/antagonistprofil eller partiell opioidagonistprofil då det kan minska den analgetiska effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från användningen av tramadolhydroklorid hos gravida kvinnor.

Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet. Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade påverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet.

Teratogena effekter har ej observerats. Tramadol passerar över placenta (se avsnitt 5.3).

Dolatramyl rekommenderas inte för användning under graviditet.

Tramadolhydroklorid - administrerat före eller under förlossningen - påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Hos det nyfödda barnet kan tramadol leda till förändringar i andningsfrekvensen, men dessa har i regel inte någon klinisk relevans. Kronisk användning under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Amning

Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Under den omedelbara post-partumperioden, för dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3 procent av moderns viktjusterade dosering som intas av ammade spädbarn. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningstiden, eller som alternativ bör amningen avbrytas under behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enskilda dos av tramadol.

Fertilitet

Uppföljning efter marknadsföring tyder inte på att tramadolhydroklorid har någon påverkan på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan av tramadolhydroklorid på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även vid normal dosering kan tramadolhydroklorid ge upphov till sömnhet och yrsel, varför förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats. Denna effekt kan förstärkas av alkohol i början av behandling, vid byte av behandling och vid samtidig användning av andra centralkämpande läkemedel eller antihistaminer. Om patienten påverkas ska de avrådas från att köra bil eller använda maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med alkohol och andra psykotropa läkemedel.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel, som förekommit hos mer än 10 % av patienterna.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, hypersensitivitet (t ex dyspné, bronkospasm, pipande andning, angioneurotiskt ödem)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Sällsynta	Aptitförändringar
	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Psykiska störningar</i>	Sällsynta	<p>Hallucinationer, förvirring, sömnrubbnings, delirium, ångest och mardrömmar.</p> <p>Psykiska biverkningar efter intag av tramadolhydroklorid kan inträffa som varierar individuellt i intensitet och typ (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa biverkningar inkluderar förändring av sinnesstämning (vanligen upprymdhet, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning, ibland ökning) och förändring av kognitiv och sensorisk kapacitet (t ex förmåga att fatta beslut, uppfattningsförmåga). Beroende kan förekomma.</p> <p>Symtom på abstinens, liknande de som inträffar under utsättning av opiater, kan inträffa enligt följande: agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala symtom.</p> <p>Andra symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolhydroklorid behandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).</p>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<p>Mycket vanliga</p> <p>Vanliga</p> <p>Sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p>	<p>Yrsel</p> <p>Huvudvärk, dåsighet</p> <p>Parestesier, tremor, epileptiforma kramper*, ofrivilliga muskelkontraktioner och synkope, talsvårigheter.</p> <p>Svindel</p>
<i>Ögon</i>	Sällsynta	Mios, dimsyn, mydriasis
<i>Hjärtat</i>	<p>Mindre vanliga</p> <p>Sällsynta</p>	<p>Kardiovaskulära effekter (palpitationer, takykardi, ortostatisk hypotension eller cirkulatorisk kollaps). Dessa biverkningar kan framför allt uppstå vid intravenös administrering samt hos patienter som står under fysisk stress</p> <p>Bradykardi, förhöjt blodtryck</p>

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Blodkärl</i>	Mycket sällsynta	Blodvällning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Andningsdepression*, dyspné
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av astma har rapporterats även om kausalsamband inte har fastställts
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar, förstoppning, muntorrhet
	Mindre vanliga	Kväljningar, irritation i magtarmkanalen (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymvärden
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Hudreaktioner (t ex pruritus, utslag, urtikaria)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Motorisk svaghet
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga	Miktionsstörningar (svårigheter att urinera samt urinretention)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Trötthet

* Om de rekommenderade doserna överskrids avsevärt och andra centralt dämpande läkemedel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5), kan andningsdepression uppstå. Epileptiforma kramper inträffade främst efter administrering av höga doser av tramadolhydroklorid eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www-sidan: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Vid tramadolförgiftning uppstår i princip samma symtom som för alla andra centralt verkande analgetika (opioider). Dessa omfattar särskilt mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, nedsättning av medvetandet vilket kan leda till koma, kramper, andningsdepression vilket kan leda till andningssvikt.

Behandling

Vanliga akutåtgärder är tillämpbara. Akutåtgärder skall, beroende på symtomen, vidtas för att hålla fria luftvägar (aspiration), upprätthålla andningen och cirkulationen. Antidot vid andningsdepression är naloxon. Administrering av naloxon kan öka risken för kramper. Djurstudier har emellertid visat att naloxon ej är effektivt mot krampanfall. I sådana fall kan diazepam administreras intravenöst. Vid förgiftning med perorala formuleringar rekommenderas dekontaminering med aktivt kol inom 2 timmar efter intag av tramadolhydroklorid. Tömning av mag-tarmkanalen vid en senare tidpunkt kan vara till nytta vid förgiftning med avsevärda stora kvantiteter eller med depotformuleringar.

Tramadolhydroklorid elimineras i minimal omfattning ur serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart hemodialys eller hemofiltrering för avgiftning vid behandling av akut förgiftning av Dolatramyl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika, övriga opioider, ATC-kod N02AX02

Verkningsmekanism

Tramadolhydroklorid är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv, partiell agonist till μ -, δ - och κ -opioidreceptorer med en högre affinitet till μ -receptorer. Andra mekanismer som bidrar till den analgetiska effekten är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och en ökad frisättning av serotonin.

Tramadolhydroklorid har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har tramadol inom ett brett analgetiskt dosområde ingen andningshämmande effekt. Effekten på den gastrointestinala motilitet är minimal. Tramadols potens uppges vara 1/10 till 1/6 av morfins.

Pediatrik population

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 pediatrika patienter, från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter kirurgi (huvudsakligen bukkirurgi), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauma samt andra smärtsamma tillstånd som normalt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldos upp till 2 mg/kg eller upprepad dosering upp till 8 mg/kg per dygn (till maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre jämfört med placebo, och bättre eller jämförbar med paracetamol, nalbufin, petidin eller lågdos morfin. De genomförda studierna konfirmerar effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatrika patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mer än 90 % av tramadolhydroklorid absorberas efter oral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är cirka 70 %, oavsett samtidigt födointag. Skillnaden mellan absorberat och tillgängligt icke-metaboliserat tramadolhydroklorid beror antagligen på den låga första passage-effekten. Efter oral administrering är första passage-effekten maximalt 30 %.

Efter administrering av tramadolhydroklorid 100 mg depottabletter uppnås maximal plasmakoncentration C_{\max} 141 ± 40 ng/ml efter 4,9 timmar. Efter administrering av tramadolhydroklorid 200 mg depottabletter uppnås C_{\max} 260 ± 62 ng/ml efter 4,8 timmar.

Distribution

Tramadolhydroklorid har hög vävnadsaffinitet ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Proteinbindningen är ungefär 20 %.

Tramadolhydroklorid passerar både blodhjärnbarriären och placentabarriären. Tramadol och dess O-desmetylderivat återfinns i bröstmjolk i mycket små mängder (0,1 % respektive 0,02% av den administrerade dosen).

Metabolism

Eliminationshalveringstiden $t_{1/2 B}$ är cirka 6 timmar, oavsett administreringsväg. Hos patienter över 75 år kan den förlängas med en faktor på 1,4.

Hos människa metaboliseras tramadolhydroklorid huvudsakligen genom N- och O-demetylering och konjugering av O-demetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktiv. Det är stora interindividuella skillnader i bildad mängd av övriga metaboliter.

Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurförsök har visat att O-desmetyltramadol är 2-4 gånger mer potent än modersubstansen. Dess halveringstid $t_{1/2 B}$ (6 friska frivilliga) är 7,9 timmar (inom området 5,4- 9,6 timmar) och är ungefär samma som för tramadolhydroklorid.

Hämningen av en eller båda typerna av cytokrom-P450-isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6, vilka är involverade i metabolismen av tramadolhydroklorid, kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit.

Eliminering

Tramadolhydroklorid och dess metaboliter utsöndras nästan fullständigt via njurarna. Kumulativ urinutsöndring är 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden vara något förlängd. Hos patienter med levercirros har elimineringshalveringstider om $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol) observerats samt i ett extremfall 22,3 timmar respektive 36 timmar. Hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 5 ml/min) var värdena $11 \pm 3,2$ timmar resp. $16,9 \pm 3$ timmar samt i ett extremfall 19,5 timmar respektive 43,2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Tramadolhydroklorid har en linjär farmakokinetisk profil inom det terapeutiska dosområdet. Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den analgetiska effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. En serumkoncentration på 100-300 ng/ml är vanligtvis effektiv.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol efter enkeldos eller upprepad oral dosering till patienter från 1 till 16 år var generellt sätt likvärdig med den för vuxna vid dosjustering efter kroppsvikt, men med en större mellanindivid variabilitet hos barn från 8 år och nedåt.

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol har studerats, men inte helt karaktäriserats hos barn under 1 år. Information från studier omfattande denna åldersgrupp tyder på att bildningshastigheten av O-desmetyltramadol via CYP2D6 ökar kontinuerligt hos nyfödda och samma nivåer av CYP2D6-aktivitet som hos vuxna tros uppnås vid ett års ålder. Även omogen glukuronideringsförmåga och omogen njurfunktion kan resultera i en långsam eliminering och ackumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter upprepad peroral och parenteral administrering av tramadolhydroklorid under 6-26 veckor på råttor och hundar och peroral administrering under 12 månader på hundar visade hematologiska, klinisk-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på några substansrelaterade förändringar. CNS-manifestationer uppstod bara efter höga doser, avsevärt över de terapeutiska: rastlöshet, ökad salivation, kramper och minskad viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser om 20 respektive 10 mg/kg kroppsvikt och hundar rektala doser om 20 mg/kg kroppsvikt utan några reaktioner.

På råttor gav tramadolhydroklorid doseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbnings och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanarna påverkades inte. Efter högre doser (från 50 mg/kg/dag och uppåt) uppvisade honorna minskad havandeskapsfrekvens. Hos kaniner erhöles toxiska effekter i honor från 125 mg/kg och uppåt samt skelettförändringar hos avkomman.

Vissa *in vitro*-testsystem visade på mutagena effekter. *In vivo*-studier visade inte några sådana effekter. Enligt hittills insamlade kunskaper kan tramadol klassifieras som icke-mutagent.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss.

Råttstudien visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörförekomsten. I studien med möss fanns en ökad förekomst av levercellsadenom hos handjur (en dosberoende, icke-signifikant ökning från 15 mg/kg och uppåt) och en ökning av lungtumörer hos honor i alla doseringsgrupper (signifikant men inte dosberoende).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering 100 mg:

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Talk (E533 b)
Makrogol
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)

Filmdragering 150 mg:

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Talk (E533 b)
Makrogol
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Brun järnoxid (E172)
Kinolingult (E104)

Filmdragering 200 mg:

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Talk (E533 b)
Makrogol
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

För Al/OPA/PVC/Al blister 2 år
För HDPE-burkar och Al/PVC/PE/PVDC blister 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med barnskyddad förslutning i polypropen innehållande 100 depottabletter.

HDPE-burkar med skruvlock i polypropen innehållande 500 respektive 1000 depottabletter (avsedda för dosdispensering).

Al/OPA/PVC/Al och Al/PVC/PE/PVDC blister i kartong innehållande 10, 20, 20x1, 28, 30, 50, 56, 60, 60x1, 90 respektive 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 29450
150 mg: 29451
200 mg: 29452

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.6.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 4.7.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.10.2019