

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramal 100 mg/ml tipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tramadolihydrokloridi

Tippapullo 10 ml

1 ml liuosta (vastaa 40 tippaa) sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 ml liuosta sisältää 200 mg sakkaroosia, 1 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia (risiiniöljyä) ja 150 mg propyleeniglykolia (ks. kohta 4.4).

Annospumppupullo 50 ml tai 96 ml

1 ml liuosta (vastaa 8 annospumpun painallusta) sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: 1 ml liuosta sisältää 200 mg sakkaroosia, 1 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia (risiiniöljyä) ja 150 mg propyleeniglykolia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tipat, liuos.

Väritön tai hieman kellertävä, hieman viskoosi, piparmintun ja aniksen makuinen ja tuoksuinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Tramal-tipat, liuos tippapullossa

Annostus

Annostus määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuherkkyyden mukaan. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos. Maksimiannos vuorokaudessa on 400 mg tramadolihydrokloridia, eikä sitä pidä ylittää kuin poikkeuksellisissa hoitotilanteissa.

Tramadolin annostus on seuraava, ellei toisin ole määrätty:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Aloitusannos on 50–100 mg tramadolihydrokloridia. Tämän jälkeen voidaan antaa 50–100 mg 4–6 tunnin välein. Akuutin kivun hoidossa tarvitaan yleensä 100 mg:n aloitusannos. Kroonisen kivun hoidossa suositeltava aloitusannos on 50 mg. Ks. kohta 5.1.

Pediatriset potilaat 1-vuotiaasta alkaen:

Kerta-annos on 1–2 mg/kg. Maksimiannos vuorokaudessa on 8 mg tramadolihydrokloridia painokiloa kohti tai 400 mg tramadolihydrokloridia päivässä. Pienempää näistä annoksista ei pidä ylittää. Ks. kohta 5.1.

Painokilojen mukainen annostusohje lapsille 1-vuotiaasta alkaen:

Ikä (lähinnä oleva)	Painokilo	Kerta-annoksen tippamäärä (1–2 mg/kg)
1 vuosi	10 kg	4–8
3 vuotta	15 kg	6–12
6 vuotta	20 kg	8–16
9 vuotta	30 kg	12–24
11 vuotta	45 kg	18–36

Tramadolihydrokloridin määrä tippoittain:

Tippojen lukumäärä	Tramadolihydrokloridia
1 tippa	2,5 mg
5 tippaa	12,5 mg
10 tippaa	25 mg
15 tippaa	37,5 mg
20 tippaa	50 mg
25 tippaa	62,5 mg
30 tippaa	75 mg
35 tippaa	87,5 mg
40 tippaa	100 mg

Antotapa

Tramadolitipat voidaan ottaa pienen nestemäärän kera tai imeyttää ne sokeripalaan. Ne voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niistä riippumatta.

Tramal-tipat, liuos annospumppupullossa

Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuerkkyuden mukaan. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos. Maksimiannos vuorokaudessa on 400 mg tramadolihydrokloridia, eikä sitä pidä ylittää kuin poikkeuksellisissa hoitotilanteissa.

Tramadolin annostus on seuraava, ellei toisin ole määrätty:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Aloitusannos on 50–100 mg tramadolihydrokloridia. Tämän jälkeen voidaan antaa 50–100 mg 4–6 tunnin välein.

Akuutin kivun hoidossa tarvitaan yleensä 100 mg:n aloitusannos. Kroonisen kivun hoidossa suositeltava aloitusannos on 50 mg. Ks. kohta 5.1.

Pediatriset potilaat 1-vuotiaasta alkaen:

Kerta-annos on 1–2 mg/kg. Maksimiannos vuorokaudessa on 8 mg tramadolihydrokloridia painokiloa kohti tai 400 mg tramadolihydrokloridia päivässä. Pienempää näistä annoksista ei pidä ylittää. Ks. kohta 5.1.

Lapsille tippapullo on suositeltavampi kuin annospumppupullo, koska tippapullostakaan voidaan annostella

tarkasti kehon painon mukaan.

Tramadolitipat annostellaan joko tippapullosta tai annospumppupullosta. Huomioithan, että 1 painallus annospumpusta ei vastaa 1 tippaa tippapullosta. Katso seuraavasta taulukosta tarkemmat tiedot:

Pumpun painallusten määrä	Tramadolihydrokloridia	Vastaava määrä tippoina
1 painallus	12,5 mg	5 tippaa
2 painallusta	25 mg	10 tippaa
3 painallusta	37,5 mg	15 tippaa
4 painallusta	50 mg	20 tippaa
5 painallusta	62,5 mg	25 tippaa
6 painallusta	75 mg	30 tippaa
7 painallusta	87,5 mg	35 tippaa
8 painallusta	100 mg	40 tippaa

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. Suositeltava maksimivuorokausiannos on 300 mg.

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.

Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, suositellaan 12 tunnin annosväliä.

Tramadolia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min).

Antotapa

Tramadolitipat voidaan ottaa pienen nestemäärän kera, tai imeyttää ne sokeripalaan. Ne voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niistä riippumatta.

Hoidon kesto

Tramadolia ei pidä missään olosuhteissa käyttää kauemmin kuin on ehdottomasti välttämätöntä. Jos sairauden luonne ja vaikeusaste edellyttävät kivun pitkäaikaishoitoa tramadolilla, potilaan tilannetta on huolellisesti ja säännöllisesti seurattava (ja mahdollisesti pidettävä hoitotaukoja), jotta selviää, missä määrin hoidon jatkaminen on tarpeen.

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen Tramal-hoidon aloittamista on yhdessä potilaan kanssa sovittava kivunhoitosuositusten mukaisesta hoitostrategiasta, johon sisältyvät hoidon kesto, hoitotavoitteet ja suunnitelma hoidon lopettamiseksi. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarvetta, harkita hoidon lopettamista ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoidoa, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos riittävää kivunhallintaa ei ole saavutettu, hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Tramadolia ei pidä antaa potilaille,

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on akuutti alkoholi-, unilääke-, analgeetti-, opioidi- tai psyykenlääkemyrkytys

- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5)
- jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min).
- joiden epilepsia ei ole lääkityksellä hallinnassa.

Tramadolia ei pidä käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadolin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on todettu jokin seuraavista: opioidiriippuvuus, päähän kohdistunut vamma, sokkitila, selittämätön tajunnantason lasku, hengitystoiminnan häiriötä tai kallonsisäisen paineen nousu.

Valmistetta on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Tramadolin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä tramadolia 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).

Kouristuksia on todettu joillakin potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositelluilla annostasoilla. Vaara saattaa olla suurempi, jos tramadoliannokset ylittävät suurimman suositellun vuorokausiannoksen (400 mg). Lisäksi tramadoli saattaa lisätä epileptisten kouristusten vaaraa potilailla, jotka käyttävät muita epileptistä kohtauskynnystä alentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotilaita tai epileptisille kohtauksille tai muille kouristuksille alttiita potilaita saa hoitaa ainoastaan pakottavissa tapauksissa tramadolilla.

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriötä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat toisinaan aiheuttaa palautuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Akuutin tai kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita voivat olla esim. kova vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu, matala verenpaine, äärimmäinen väsymys, ruokahaluttomuus ja laihtuminen.

Serotoniinioireyhtymä

Mahdollisesti hengenvaarallista serotoniinioireyhtymää on raportoitu tramadolia saaneilla potilailla, jotka ovat käyttäneet tramadolia joko yhdessä toisten serotonergisten lääkeaineiden kanssa tai yksinään (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä sen mukaan, miten vakavia oireet ovat. Serotonergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti.

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten Tramal-valmisteeseen, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön (OUD). Toistuva Tramal-valmisteeseen käyttö voi aiheuttaa opioidien käyttöhäiriön. Suurempi annos ja opioidihoidon pidempi kesto voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Tramal-valmisteeseen väärinkäyttö tai tahallinen ohjeiden vastainen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisriski on suurentunut potilailla, joilla tai joiden sukulaisilla (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden (mukaan lukien alkoholin) käytön ongelmia, tupakoitsijoilla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyshäiriöitä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriöitä).

Ennen hoidon aloittamista Tramal-valmisteella ja hoidon aikana potilaan kanssa on sovittava hoidon tavoitteista ja lopettamissuunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Ennen hoitoa ja sen aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava sellaisten merkkien varalta, jotka viittaavat päihdehakuiseen käyttäytymiseen (esim. liian aikaisin tehdyt reseptien uusimispyynnöt). Tähän sisältyy samanaikaisten käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Potilaille, joilla on opioidien käyttöhäiriön merkkejä tai oireita, pitää harkita riippuvuuksien hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla tramadolihoidon on oltava lyhytkestoista ja tapahduttava tarkassa lääkärin valvonnassa.

Tramadoli ei sovellu korvaushoidoksi opioidiriippuvaisille potilaille. Vaikka tramadoli on opioidiaagonisti, sillä ei voida estää morfiinivieroituksen oireita.

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

CYP2D6-metabolia

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vaikeissa tapauksissa potilas voi oirehtia verenkierron tai hengityksen lamaantumista mikä voi uhata henkeä ja erittäin harvoin johtaa kuolemaan. Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu alla:

<u>Populaatio</u>	<u>Esiintyvyys %</u>
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 %

Pediatriset potilaat

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.

Apuaineet

Valmiste sisältää risiiniöljyä 1 mg/ml. Ohjeen mukainen vuorokausiannos sisältää 0,125–4 mg risiiniöljyä. Suuret risiiniöljyannokset voivat aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, koliikkeja, laksatiivisen vaikutuksen tai ulostamispakon. Valmistetta ei tästä syystä pidä antaa potilaille, joilla on suolen obstruktio.

Valmiste sisältää sakkaroosia 200 mg/ml. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Valmiste sisältää propyleeniglykolia 150 mg/ml.

Valmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) millilitrassa eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolia ei pidä 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 poissulkea tramadolivalmisteen käytön yhteydessä.

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

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, tai gabapentinioidien (gabapentiini ja pregabaliini) samanaikainen käyttö voi johtaa hypotensioon, syvään sedaatioon, hengityslamaan, koomaan tai kuolemaan. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen tramadolintäyttöä tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä interaktioita. Karbamatsapiinin (entsyymi-indukti) edeltävä tai samanaikainen käyttö saattaa heikentää ja lyhentää tramadolintäyttöä analgeettista vaikutusta.

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

Tramadolin ja serotoninergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Serotoninergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini.

Varovaisuutta on noudatettava tramadolin yhteiskäytössä kumariiniantikoagulanttien (esimerkiksi varfariinin) kanssa, koska joillakin potilailla on raportoitu ilmeneen INR-arvojen kohoamista, runsaita verenvuotoja ja verenpurkauksia.

Tunnetut sytokromi CYP3A4-entsyymiä 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-antagonisti) käyttö pre- tai postoperatiivisesti lisäsi tramadolin tarvetta postoperatiivisesta kivusta kärsivillä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadoliaaltistukset ovat aiheuttaneet muutoksia sikiön elinten kehitymisessä ja luun muodostumisessa sekä neonatalikuolleisuutta. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolin käytön turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa, ja tästä syystä tramadolia ei pidä käyttää raskausaikana.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Markkinoille tulon jälkeen tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet tramadolilla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet tramadolilla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

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 oireita ilmenee, ajamisesta ja koneiden käyttämisestä on syytä pidättäytyä.

4.8 Haittavaikutukset

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

FI-00034 Fimea

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)
- Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, keuhkoputkien ahtautuminen, hengityksen vinkuminen, angioedeema) ja anafylaksi.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Ruokahalun muutokset
	Tuntematon	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, hourailu, ahdistuneisuus, painajaiset. Psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöstä toiseen voimakkuudeltaan ja luonteeltaan (riippuen persoonallisuudesta ja lääkityksen kestosta), voi ilmetä. Näitä ovat mielialan muutokset (tavallisesti elatio, toisinaan dysforia), aktiivisuuden muutokset (tavallisesti vähentyminen, toisinaan lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Riippuvuutta voi ilmetä. Vieroitusoireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi ilmetä (kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja mahaoireet). Muita hyvin harvinaisia vieroitusoireita voivat olla paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, harhaluulot, itsensä ja/tai ympäristön epätodelliseksi kokeminen, vainoharhaisuus).
Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus
	Yleinen	Päänsärky, tokkuraisuus

	Harvinainen	Puhehäiriöt, parestesiat, vapina, hengityslama, epileptiformiset kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen. Epileptiformisia kouristuksia on tavattu korkeiden tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskynnystä alentavan lääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Tuntematon	Serotoniinioireyhtymä
Silmät	Harvinainen	Mioosi, mydriaasi, näön hämärtyminen
Sydän	Melko harvinainen	Säätelyhäiriöt (palpitaatio, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia voi ilmetä etenkin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä ja fyysisesti rasittuneilla potilailla.
	Harvinainen	Bradykardia, verenpaineen nousu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Dyspnea, hengityslama. Hengityslamaa voi ilmetä jos tramadolin suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).
	Hyvin harvinainen, tuntematon	Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.
	Tuntematon	Hikka
Ruuansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ummetus, suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Yökkäily, vatsaärsytys (paineentunne, turvotus), ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen, tuntematon	Yksittäistapauksina on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista, jota on ilmennyt tramadolin terapeuttisen käytön aikana.
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Hikoilu
	Melko harvinainen	Ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosrokko)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihashyökkäys
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsaamisen häiriöt (kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsaumpi)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys

Lääkeriippuvuus

Toistuva Tramal-valmisteen käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, jopa terapeuttisilla annoksilla. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (katso kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Oireet

Tramadolimyrkytyksen oireet ovat periaatteessa samankaltaisia kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti mioosi, oksentelu, pyörtyminen, tajunnanhäiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdys).

Myös serotoniinioireyhtymää on raportoitu.

Hoito

Tilanteessa sovelletaan yleisiä ensiaputoimenpiteitä. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraation vaara), ja hengitystä sekä verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla. Eläinkokeissa naloksonilla ei ole ollut vaikutusta kouristuksiin, joten kouristustapauksessa potilaalle annetaan diatsepaamia laskimoon.

Lääkehiilen antoa tai mahahuuhtelua suositellaan 2 tunnin sisällä suun kautta otetun tramadolin yliannostuksesta. Ruoansulatuskanavan dekontaminaatiosta voi olla hyötyä myös myöhäisemmässä vaiheessa, jos on yliannosteltu poikkeuksellisen suuri määrä tramadolia tai hitaasti lääkeainetta vapauttavia valmisteita.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen tramadolin aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio ei riitä detoksifikaatiohoidoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut opioidit, ATC-koodi: N02AX02

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opiaattianalgeetti. Se on epäselektiivinen puhdas myy-, delta- ja kappa-reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti myyreseptoriin. Tramadoli vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin eritystä.

Tramadolilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei ole laajalla analgeettisella annosalueella hengitystoimintaa lamaavaa vaikutusta. Myös vaikutus ruoansulatuskanavan motiliteettiin on vähäisempi. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10–1/6 morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolin vaikutusta yli 2000:lla pediatrisella 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 traumojen 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), tramadolin todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadolin tehon. Tramadolin turvallisuusprofiili oli samanlainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Oraalisesta tramadolikapselien annoksesta imeytyy yli 90 %. Kapselien biologinen hyötyosuus on 68 ± 13 %, eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuuteen. Ero imeytyneen ja plasmassa todetun muuttumattoman tramadolin määrän välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Oraalisesta annoksesta metaboloituu ensikierrossa kuitenkin enimmäkseen vain 30 %. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 2 tunnissa kapseleiden nauttimisen jälkeen.

Tramadolikapselien ja -tippojen farmakokineettiset ominaisuudet eivät merkittävästi poikkea toisistaan. Niiden biologinen hyötyosuus on sama. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan n. 1 tunnissa tippojen nauttimisen jälkeen.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti (jakautumistilavuus 203 ± 40 l). Noin 20 % tramadolista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

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

Ihmisellä tramadolin 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 tramadoli. Sen puoliintumisaika 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4–9,6 tuntia) on suunnilleen sama kuin tramadolin.

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

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyy virtsan mukana. Tramadolin eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia riippumatta antotavasta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla noin 1,4 kertaa pidempi. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaikojaksi saatiin $13,3 \pm 4,9$ tuntia (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ tuntia (O-demetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 tuntia ja 36 tuntia. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) vastaavat keskiarvot olivat $11 \pm 3,2$ tuntia ja $16,9 \pm 3$ tuntia sekä äärimmäiset arvot 19,5 ja 43,2 tuntia.

Tramadolin farmakokineetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Tramadolin analgeettinen vaikutus riippuu annosvasteisesti sen pitoisuudesta seerumissa, mutta suhde vaihtelee huomattavasti yksilökohtaisesti. 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 tramadolin ja O-demetyylitramadolin farmakokineetiikan olevan yleensä samanlaista kuin aikuisilla, kun annosta säädettiin kehonpainon mukaan. Sen sijaan farmakokineetikassa oli suurempaa vaihtelua yksilöiden välillä ≤ 8 -vuotiailla.

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

kertymiseen alle 1-vuotiailla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Tramadolin antaminen 50 mg/kg/vrk:n ja sitä suurempina annoksina aiheutti myrkytysvaikutuksia tiineissä rotissa ja lisäsi vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Poikasissa tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä ja vaginan sekä silmien avautumisen viivästymistä. Aine ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Tramadoliansos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat myrkytysvaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustoepämuodostumia niiden poikasissa.

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

Tramadolihydrokloridin karsinogeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu kasvainten ilmenemisen lisääntymistä tramadoliaaltistuksessa. Hiirillä hepatosyytiadenooman ilmeneminen lisääntyi uroksilla annoksella ≥ 15 mg/kg (annoksesta riippuvainen, tilastollisesti ei-merkittävä lisääntyminen) ja keuhkokasvainten ilmeneminen lisääntyi naarailla kaikilla annostustasoilla (tilastollisesti merkittävä, mutta annoksesta riippumaton lisääntyminen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kaliumsorbaatti
Glyseroli 85 %
Propyleeniglykoli
Sakkarosi
Natriumsyklamaatti
Sakkariinatrium
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Minttuöljy, vähämentolinen
Anisaromi, keinotekoinen
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa muovinen tippa-annostelija ja turvasuljin.
50 ml:n tai 96 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa muovinen annospumppu.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käsittelyohjeet:

Tippapullo:

Tippapullossa on lapsiturvallinen kierrekorkki. Avataksesi pullon paina korkkia alaspäin ja kierrä auki. Kierrä korkki tiukasti paikoilleen käytön jälkeen.

Pidä tippapulloa ylösalaisin ja kopauta sormella kevyesti pullon pohjaa, kunnes ensimmäiset tipat tulevat näkyviin.

Pumppupullo:

Ennen kuin otat ensimmäisen annoksen pumppupullostasi, paina annospumppua muutaman kerran, kunnes pullostasi tulee tippa liuosta. Laita lusikka tai lääkemuki annospumpun suuaukon alle ja paina pumppua. Yksi pumppaus vapauttaa 0,125 ml liuosta, joka sisältää 12,5 mg tramadolihydrokloridia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12688

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.12.1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramal 100 mg/ml droppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tramadolhydroklorid

Droppflaska 10 ml

1 ml lösning (motsvarar 40 droppar) innehåller 100 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml lösning innehåller 200 mg sackaros, 1 mg makrogolglycerolhydroxistearat (ricinolja) och 150 mg propylenglykol (se avsnitt 4.4).

Flaska med doseringspump 50 ml eller 96 ml

1 ml lösning (motsvarar 8 tryck på doseringspumpen) innehåller 100 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml lösning innehåller 200 mg sackaros, 1 mg makrogolglycerolhydroxistearat (ricinolja) och 150 mg propylenglykol (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Droppar, lösning.

Färglös eller svagt gulaktig, aningen viskös lösning med smak och lukt av anis och pepparmint.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig och svår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tramal droppar, lösning i droppflaska

Dosering

Dosen bestäms av smärtintensitet och patientens smärtekänslighet. I regel ska den lägsta effektiva dosen väljas. Maximal dygnsdos är 400 mg tramadolhydroklorid och dosen får inte överskridas annat än i exceptionella behandlingssituationer.

Tramadoldosen är följande om inte annat har ordinerats:

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Startdosen är 50–100 mg tramadolhydroklorid. Därefter kan 50–100 mg ges med 4–6 timmars mellanrum. Vid behandling av akut smärta behövs i allmänhet en startdos på 100 mg. Den rekommenderade startdosen vid behandling av kronisk smärta är 50 mg. Se avsnitt 5.1.

Pediatrisk population från 1 års ålder:

Engångsdosen är 1–2 mg/kg. Maximal dygnsdos är 8 mg tramadolhydroklorid per kg kroppsvikt eller 400 mg tramadolhydroklorid per dag. Den mindre av dessa doser får inte överskridas. Se avsnitt 5.1.

Doseringsanvisning enligt kg kroppsvikt till barn från 1 års ålder:

Ålder (närmaste)	Kg kroppsvikt	Antal droppar per engångsdos (1–2 mg/kg)
1 år	10 kg	4–8
3 år	15 kg	6–12
6 år	20 kg	8–16
9 år	30 kg	12–24
11 år	45 kg	18–36

Innehåll av tramadolhydroklorid i dropparna:

Antal droppar	Tramadolhydroklorid
1 droppe	2,5 mg
5 droppar	12,5 mg
10 droppar	25 mg
15 droppar	37,5 mg
20 droppar	50 mg
25 droppar	62,5 mg
30 droppar	75 mg
35 droppar	87,5 mg
40 droppar	100 mg

Administreringssätt

Tramadoldropparna kan tas med litet vätska eller på en sockerbit. De kan tas vid måltider eller oberoende av dem.

Tramal droppar, lösning i flaska med doseringspump

Dosering

Dosen ska anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. Maximal dygnsdos är 400 mg tramadolhydroklorid och dosen får inte överskridas annat än i exceptionella behandlingssituationer.

Tramadoldosen är följande om inte annat har ordinerats:

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Startdosen är 50–100 mg tramadolhydroklorid. Därefter kan 50–100 mg ges med 4–6 timmars mellanrum.

Vid behandling av akut smärta behövs i allmänhet en startdos på 100 mg. Den rekommenderade startdosen vid behandling av kronisk smärta är 50 mg. Se avsnitt 5.1.

Pediatrisk population från 1 års ålder:

Engångsdosen är 1–2 mg/kg. Maximal dygnsdos är 8 mg tramadolhydroklorid per kg kroppsvikt eller 400 mg tramadolhydroklorid per dag. Den mindre av dessa doser får inte överskridas. Se avsnitt 5.1.

För barn är droppflaskan lämpligare än flaskan med doseringspump eftersom droppflaskan tillåter exakt dosering enligt kroppsvikt.

Tramadoldropparna doseras antingen ur droppflaskan eller flaskan med doseringspump. Observera att 1 tryck på doseringspumpen inte motsvarar 1 droppe ur droppflaskan. Se nedanstående tabell för närmare uppgifter.

Antal tryck på pumpen	Tramadolhydroklorid	Motsvarande antal droppar
1 tryck	12,5 mg	5 droppar
2 tryck	25 mg	10 droppar
3 tryck	37,5 mg	15 droppar
4 tryck	50 mg	20 droppar
5 tryck	62,5 mg	25 droppar
6 tryck	75 mg	30 droppar
7 tryck	87,5 mg	35 droppar
8 tryck	100 mg	40 droppar

Äldre patienter

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte nödvändig. Elimineringen för tramadol kan bli förlängd hos patienter över 75 år. I dessa fall bör dosintervallet förlängas individuellt. Rekommenderad maximal dygnsdos är 300 mg.

Nedsatt njurfunktion/dialysbehandling och nedsatt leverfunktion

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

Om kreatininclearance är under 30 ml/min rekommenderas 12 timmars dosintervall.

Tramadol får inte ges till patienter med svårt nedsatt njur- och/eller leverfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min).

Administreringssätt

Tramadoldropparna kan tas med litet vätska eller på en sockerbit. De kan tas vid måltider eller oberoende av dem.

Behandlingens längd

Tramadol får under inga omständigheter användas längre än absolut nödvändigt. Om sjukdomens art och svårighetsgrad kräver långvarig smärtbehandling med tramadol, ska patientens situation kontrolleras noga och regelbundet (och eventuella behandlingsuppehåll göras) så att behovet av fortsatt behandling klarnar.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tramal påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingens längd och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av dosering vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymptom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Tramadol ska inte ges till patienter som

- är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- har akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka
- använder eller under de senaste 14 dygnen har använt MAO-hämmare (se avsnitt 4.5)
- har svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min).
- har epilepsi som inte är kontrollerad med läkemedel.

Tramadol ska inte användas för narkotikaavvänjning.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med något av följande tillstånd: opioidberoende, skallskador, chock, nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, störningar i andningsfunktionen eller förhöjt intrakraniellt tryck.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter som är känsliga för opiater.

Samtidig användning av tramadol och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel, kan orsaka sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker kan dessa sedativa läkemedel ordineras samtidigt endast till patienter som inte har några andra lämpliga behandlingsalternativ.

Om beslut fattas att ordinera patienten tramadol samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos ordineras och behandlingen ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det är starkt rekommenderat att råda patienten och hans/hennes anhöriga att ge akt på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Konvulsioner har rapporterats hos en del patienter som fått tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramadoldoserna överskrider den högsta rekommenderade dygnsdosen (400 mg). Dessutom kan tramadol öka risken för epileptiska kramper hos patienter som tar andra läkemedel som sänker tröskeln för epileptiska anfall (se avsnitt 4.5). Epilepsipatienter eller patienter med benägenhet för epileptiska anfall eller andra kramper får endast i tvingande fall behandlas med tramadol.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Binjurebarksvikt

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarksvikt som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarksvikt kan inkludera t.ex. kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, nedsatt aptit och viktninskning.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som får tramadol i kombination med andra serotonerga medel eller tramadol ensamt (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar. Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrommisstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Tramal. Upprepad användning av Tramal kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla

opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Tramal kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Tramal påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådaskontaktas av läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

För patienter med en tendens för missbruk av läkemedel eller läkemedelsberoende bör tramadolbehandlingen vara kortvarig och ske under en läkares noggranna övervakning.

Tramadol är inte lämpligt som ersättningsbehandling för opioidberoende patienter. Även om tramadol är en opioidagonist kan inte symtom av morfinabstinens hindras med det.

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

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 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:

<u>Population</u>	<u>Prevalens %</u>
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 %

Pediatrisk population

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 iakttas 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, på grund av 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.

Hjälpämnen

Preparatet innehåller 1 mg/ml ricinolja. En dygnsdos enligt anvisningarna innehåller 0,125–4 mg ricinolja. Stora doser av ricinolja kan orsaka illamående, kräkningar, kolikanfall, laxativa effekter eller avföringsträngningar. Preparatet ska av denna anledning inte ges till patienter med tarmobstruktion.

Preparatet innehåller 200 mg/ml sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Preparatet innehåller 150 mg/ml propylenglykol.

Preparatet innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per milliliter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tramadol ska inte användas tillsammans med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Livshotande interaktioner har konstaterats i det centrala nervsystemet, i respiratoriska och kardiovaskulära funktioner hos patienter som har fått MAO-hämmare inom de senaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin. Samma interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid användning av tramadol.

Samtidig administrering av tramadol och andra läkemedel som dämpar centrala nervsystemet, eller tillsammans med alkohol, kan förstärka effekterna på centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8).

På grund av den additiva dämpande effekten på centrala nervsystemet kan samtidigt bruk av opioider och sedativa läkemedel, som bensodiazepiner och liknande läkemedel, eller gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) resultera i hypotoni, djup sedering, andningsdepression, koma eller döden. Dosering och behandlingslängd ska vid samtidig användning begränsas (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska undersökningar har visat att samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare) tillsammans med tramadol sannolikt inte ger upphov till kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan reducera och förkorta den smärtlindrande effekten av tramadol.

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.

Samtidigt terapeutisk användning av tramadol och serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva läkemedel och mirtazapin kan leda till serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av tramadol och kumarinantikoagulanter (exempelvis warfarin) eftersom förhöjda INR-värden, rikliga blödningar och blodutgjutningar har rapporterats hos en del patienter.

Kända cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel, såsom ketokonazol och erytromycin, kan hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering) samt 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 undersökningar har pre- eller postoperativ administrering av den antiemetiska 5-HT₃-antagonisten ondansetron ökat behovet av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I djurstudier har mycket höga tramadolexponeringar orsakat förändringar i fostrets organutveckling och benbildning samt neonatal mortalitet. Teratogena effekter har inte observerats. Tramadol passerar placentan. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet är otillräckliga och därför ska tramadol inte användas under graviditet.

Tramadol som ges före eller under förlossningen påverkar inte livmoderns sammandragningsaktivitet. Läkemedlet kan påverka andningsfrekvensen hos nyfödda men detta är vanligen inte kliniskt relevant. Kontinuerlig användning under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos nyfödda barn.

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 enstaka dos av tramadol.

Fertilitet

Undersökningar efter marknadsintroduktion har inte visat någon påverkan på fertiliteten av tramadol. Djurstudier har inte visat någon påverkan av tramadol på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tramadol kan orsaka sömnhet och yrsel och kan därmed nedsätta reaktionsförmågan hos den som framför fordon eller använder maskiner även vid användning enligt anvisningarna. Effekten uppträder i synnerhet vid samtidig användning av andra psykotropa substanser, särskilt alkohol. Tramadol kan även orsaka tremor, synstörningar eller perceptionsstörningar hos vissa patienter. Om symtom förekommer finns det anledning att avstå från att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
FI-00034 Fimea

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel som båda har observerats hos mer än 10 % av patienterna.

Följande frekvenskategorier används:

- 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)

Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner (t.ex. andfåddhet, bronkospasmer, pipande andning, angioödem) och anafylaxi.
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Aptitförändring
	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi
Psykiska störningar	Sällsynta	Hallucinationer, förvirring, sömnstörningar, delirium, ångest, mardrömmar. Psykiska biverkningar, som varierar i styrka och karaktär från individ till individ (beroende på personlighet och behandlingens längd), kan förekomma. Dessa är förändringar i sinnesstämningen (vanligen elation, ibland dysfori), förändringar i aktiviteten (vanligen hämmad, ibland ökad) samt förändringar i kognitiv och sensorisk förmåga (t.ex. förändrat beslutsbeteende, perceptionsstörningar). Beroende kan uppträda. Abstinenssymtom som påminner om symtom som ses under opiatavvänjning kan förekomma (upphetsning, ängslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och magsymtom). Andra mycket sällsynta abstinenssymtom kan vara panikattacker, svår ångest, hallucinationer, taktila hallucinationer, tinnitus och ovanliga symtom från centrala nervsystemet (t.ex. förvirring, vanföreställningar, upplevelse av sig själv och/eller omgivningen som överklig, paranoia).
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel
	Vanliga	Huvudvärk, omtöckning
	Sällsynta	Talstörningar, parestesier, tremor, andningsdepression, epileptiforma kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination och synkopé. Epileptiforma kramper har påträffats efter höga tramadoldoser eller samtidig behandling med annan medicinering som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.4 och 4.5).
	Ingen känd frekvens	Serotonergt syndrom
Ögon	Sällsynta	Mios, mydriasis, dimsyn

Hjärta	Mindre vanliga	Kardiovaskulära effekter (palpitationer, takykardi, postural hypotoni eller kardiovaskulär kollaps). Dessa biverkningar uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och hos fysiskt ansträngda patienter.
	Sällsynta	Bradykardi, förhöjt blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Dyspné, andningsdepression. Andningsdepression kan uppträda om rekommenderade doser av tramadol överskrids påtagligt eller vid samtidig användning av andra läkemedel som hämmar centrala nervsystemet (se avsnitt 4.5).
	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens	Förvärringsskov av astma har rapporterats men något orsakssamband har inte kunnat påvisas.
	Ingen känd frekvens	Hicka
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar, förstoppning, muntorrhet
	Mindre vanliga	Kväljningar, magbesvär (tryckkänsla, uppsvälldhet), diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens	Enstaka fall av förhöjda leverenzymvärden har rapporterats i samband med terapeutisk användning av tramadol.
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Svettning
	Mindre vanliga	Hudreaktioner (t.ex. klåda, utslag, nässelutslag)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelsvagheter
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urineringsstörningar (smärtsam eller försvårad urinering, urinretention)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Tramal kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Symtom

Symtomen av tramadolförgiftning är i princip likartade som av andra analgetika (opioider) som påverkar centrala nervsystemet. Dessa symtom är i synnerhet mios, kräkningar, svimning, medvetanderubbningar (till och med koma), kramper och andningsdepression (till och med andningsstillestånd).

Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Behandling

Allmänna akutåtgärder ska vidtas i situationen. Luftvägarna ska hållas fria (aspirationsrisk) och andningen och cirkulationen ska understödjas symtomligt. Andningsdepression kan behandlas med naloxon. Naloxon hade ingen effekt på konvulsioner vid djurförsök och vid fall av kramper ska patienten ges diazepam intravenöst.

Administrering av medicinskt kol eller magsköljning rekommenderas inom 2 timmar efter överdosering av oralt tramadol. Dekontamination av magtarmkanalen kan vara till nytta även i ett senare skede om en exceptionellt stor mängd tramadol eller preparat med långsam frisättning av läkemedelssubstanten har överdoserats.

Hemodialys och hemofiltrering eliminerar tramadol ur serum endast i mycket liten omfattning. Således är inte hemodialys eller hemofiltrering tillräcklig som avgiftningsbehandling vid akut förgiftning med tramadol.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga opioider, ATC-kod: N02AX02

Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren agonist till my-, delta- och kappa-receptorer med högst affinitet för my-receptorn. Tramadol verkar analgetiskt även genom att hämma återupptag av noradrenalin i nervceller och genom att öka frisättning av serotonin.

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har tramadol inom ett brett analgetiskt dosområde ingen andningshämmande effekt. Även effekterna på magtarmkanalens motilitet är mindre. Effekterna på det kardiovaskulära systemet är i allmänhet små. Tramadols potens uppges vara 1/10–1/6 av morfins potens.

Pediatrik population

Effekterna av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska prövningar på mer än 2 000 pediatrika patienter, vars ålder varierade från nyfödda till 17 års ålder. I prövningarna behandlades smärta av följande orsaker: smärta efter operation (närmast buksmärta), smärta efter kirurgisk tandextraktion, smärta på grund av frakturer, brännskador och trauman samt andra smärttillstånd som sannolikt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

När tramadol gavs som enkeldoser om högst 2 mg/kg eller upprepade doser om högst 8 mg/kg per dygn (högst 400 mg per dygn) konstaterades tramadol vara effektivare än placebo och effektivare eller lika effektivt som paracetamol, nalbufin, petidin eller lågdosmorfin. Prövningarna påvisade effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likartad hos vuxna och pediatrika patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Över 90 % av tramadoldosen i form av kapslar absorberas efter peroral administrering. Kapslarnas biotillgänglighet är 68 ± 13 % och påverkas inte av samtidigt födointag. Skillnaden mellan absorberat och oförändrat tramadol i plasma beror sannolikt på första passage-metabolismen. Maximalt endast 30 % av en oralt administrerad dos metaboliseras dock i första passagen. Maximal serumkoncentration uppnås inom cirka 2 timmar efter intag av kapslar.

Tramadolkapslarnas och tramadoldropparnas farmakokinetiska egenskaper avviker inte avsevärt från varandra. Deras biotillgänglighet är densamma. Maximal serumkoncentration uppnås inom cirka 1 timme efter intag av droppar.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet (distributionsvolym 203 ± 40 l). Cirka 20 % av tramadol är bundet till plasmaproteiner.

Tramadol passerar blod-hjärnbarriären och placenta. Mycket små mängder av tramadol och dess O-

demetylmetylmetabolit passerar över i bröstmjolk (0,1 % och 0,02 % av dosen).

Hos människan metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt glukuronkonjugering av O-demetyleringsprodukterna. Av metaboliterna är endast O-demetyltramadol farmakologiskt aktiv. Mängderna av övriga metaboliter varierar avsevärt från person till person. Hittills har 11 metaboliter identifierats i urinen. Baserat på djurstudier har O-demetyltramadol 2–4 gånger mer potenta effekter än tramadol. Dess halveringstid 7,9 timmar (variationsintervall 5,4–9,6 timmar) är ungefär densamma som för tramadol.

Hämning av en eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6 som medverkar i metabolismen av tramadol kan påverka koncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit i plasma.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan enbart via njurarna. Av den totala aktiviteten av en radioaktiv dos utsöndras 90 % via urinen. Halveringstiden för eliminering av tramadol är cirka 6 timmar oberoende av administreringssättet. Hos patienter över 75 år kan halveringstiden för eliminering vara cirka 1,4 gånger längre. Hos patienter med levercirros var halveringstiden för eliminering $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-demetyltramadol); i extrema fall var motsvarande värden 22,3 timmar och 36 timmar. Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 5 ml/min) var motsvarande medelvärden $11 \pm 3,2$ timmar och $16,9 \pm 3$ timmar samt extrema värden 19,5 och 43,2 timmar.

Tramadol har en linjär farmakokinetisk profil inom det terapeutiska dosområdet.

Förhållandet mellan tramadols analgetiska effekt och serumkoncentrationen är dosberoende men varierar avsevärt mellan individer. Effekt nås vanligen med en koncentration på 100–300 ng/ml.

Pediatrik population

När tramadol gavs som peroral engångsdoser eller upprepade doser till 1–16 år gamla försökspersoner var farmakokinetiken för tramadol och O-demetyltramadol generellt sett likadan som hos vuxna vid dosjustering efter kroppsvikt. Däremot varierade farmakokinetiken mer mellan individer bland barn ≤ 8 år.

Farmakokinetiken av tramadol och O-demetyltramadol har undersökts men inte helt karaktäriserats hos barn under 1 år. Undersökningar som omfattar denna åldersgrupp visar att bildningshastigheten av O-demetyltramadol via CYP2D6 ökar kontinuerligt hos nyfödda och aktiviteten av CYP2D6 förväntas nå samma nivå som hos vuxna vid 1 års ålder. Dessutom kan utvecklat glukuronideringssystem och omogen njurfunktion leda till en långsam eliminering och ackumulering av O-demetyltramadol hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med peroral och parenteral administrering av tramadol under 6–26 veckor till råttor och hundar samt peroral administrering under 12 månader till hundar, visade inga hematologiska, klinisk-kemiska eller histologiska förändringar relaterade till tramadolexponering hos försöksdjuren. Effekter på centrala nervsystemet som konstaterades endast med höga doser avsevärt över det terapeutiska dosområdet var rastlöshet, ökad salivation, kramper och hämrad viktökning. Råttor tolererade utan biverkningar orala doser om 20 mg samt hundar orala doser om 10 mg och rektala doser om 20 mg per kg kroppsvikt.

Administrering av tramadol i doser om 50 mg/kg/dygn och högre gav förgiftningseffekter hos dräktiga råttor och ökad dödlighet hos nyfödda ungar. Hos ungarna orsakade tramadol benbildningsstörningar och försenad öppning av vagina och ögon. Substansen påverkade inte fertiliteten hos hanar eller honor. Tramadoldoser om 125 mg/kg och högre gav förgiftningseffekter hos dräktiga kaniner samt benbildningsstörningar hos deras ungar.

Vissa *in vitro* tester har visat på mutagena effekter hos tramadol. *In vivo* undersökningar har inte visat på motsvarande effekter. Enligt hittills insamlade kunskaper kan tramadol klassificeras som icke-mutagent.

Karcinogeniciteten av tramadolhydroklorid har undersökts hos råttor och möss. I undersökningar på råttor observerades ingen ökad tumörförekomst vid tramadolexponering. Hos möss ökade förekomsten av hepatocellulärt adenom hos hanar med dosen ≥ 15 mg/kg (en dosberoende, statistiskt icke-signifikant ökning) och hos honor ökade förekomsten av lungtumörer på alla dosnivåer (en statistiskt signifikant men inte dosberoende ökning).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kaliumsorbat
Glycerol 85 %
Propylenglykol
Sackaros
Natriumcyklammat
Sackarinnatrium
Makrogolglycerolhydroxistearat
Myntolja, delvis avmentoliserad
Anisarom, konstgjord
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C). Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml brun glasflaska (typ III) med droppanordning i plast och barnsäker förslutning.
50 ml eller 96 ml brun glasflaska (typ III) med doseringspump i plast.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övriga hante ringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Hanteringsanvisningar:

Droppflaska:

Droppflaskan är försedd med en barnsäker skruvkork. Tryck korken neråt och skruva upp för att öppna flaskan. Skruva på korken tätt efter användning.

Håll droppflaskan upp och ned och knacka lätt med fingret på flaskans botten tills de första dropparna

blir synliga.

Flaska med doseringspump:

Innan du tar den första dosen ur flaskan trycker du några gånger på doseringspumpen tills det kommer en droppe lösning ur flaskan. Placera en sked eller ett medicinglas under doseringspumpens mynning och tryck på pumpen. Ett tryck på pumpen ger 0,125 ml lösning som innehåller 12,5 mg tramadolhydroklorid.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12688

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.12.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 8.5.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.7.2024