

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Vitabalans 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä ja kupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella. Halkaisija on 9 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuherkkyyden mukaan. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos.

Jollei muutoin määrätä, Tramadol Vitabalansin annostus on seuraava:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aloitusannos on 50-100 mg (1-2 tablettia) riippuen kivun voimakkuudesta. Tämän jälkeen voidaan antaa 50 tai 100 mg (1 tai 2 tablettia) 3 tai 4 kertaa vuorokaudessa (6-8 tunnin välein). Akuutin kivun hoidossa tarvitaan yleensä 100 mg (2 tabletin) aloitusannos. Kroonisen kivun hoidossa suositeltava aloituannos on 50 mg (1 tabletti).

Tabletit voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niistä riippumatta.

Potilaan tulee aina saada pienin mahdollinen annos, joka antaa tehokkaan kivun lievityksen. Maksimivuorokausiannosta 400 mg ei pidä ylittää kuin poikkeuksellisissa hoitotilanteissa.

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

Lapset

Tramadol Vitabalans -tabletit eivät sovi alle 12-vuotiaille lapsille, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä.

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.

4.3 Vasta-aiheet

Tramadol Vitabalans on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- akuutti alkoholi-, unilääke-, kipulääke-, opioidi- tai psyykenlääkemyrkytys,
- potilaat, jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5),
- potilaat, joiden epilepsia ei ole lääkityksellä hallinnassa,
- potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min),
- potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta,
- huumausaineiden vieroitushoito.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadolin käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on todettu jokin seuraavista: opioidiriippuvuus, päähän kohdistunut vamma, sokkitila, selittämätön tajunnan tason lasku, hengitystoiminnan häiriöt tai kallonsisäinen paineen nousu.

Valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Hoidettaessa potilaita, joilla on hengityslama tai jotka saavat samanaikaisesti keskushermostoa lamaavaa lääkettä (ks. kohta 4.5), tai käytettäessä annosta, joka huomattavasti ylittää suositellun annoksen (ks. kohta 4.9), tulee olla varovainen, koska mahdollista hengityslamaa ei voida näissä tapauksissa sulkea pois.

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 ja muita kouristuksille alttiita potilaita tulee ainoastaan pakottavissa tapauksissa hoitaa tramadolilla.

Saattaa aiheuttaa toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla Tramadol Vitabalans -hoidon tulee olla lyhytkestoista ja tapahtua tarkassa lääkärin valvonnassa.

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

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

Tramadoli ei sovellu alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole tässä potilasryhmässä osoitettu (ks. kohta 4.2).

Tramadolia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

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:

| 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.

Opioidien ja rahoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, yhteiskäytön riskit
Tramadol Vitabalans -valmisteen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, yhteiskäyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman tai kuoleman. Näiden riskien takia yhteiskäyttö rauhoittavien lääkkeiden kanssa, pitää rajoittaa ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoiset hoitokeinot eivät ole mahdollisia. Jos Tramadol Vitabalans -valmistetta määrätään samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, alinta mahdollista annosta pitää käyttää ja hoidon kesto pitää olla mahdollisimman lyhyt.

Potilailta tulee seurata tiiviisti hengityslaman ja sedaation merkkejä. Tämän takia on hyvin suositeltavaa kertoa potilaalle ja heidän läheisilleen näiden oireista (katso kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Henkeä uhkaavia keskushermoston, hengityselimistön, sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan liittyviä yhteisvaikutuksia on todettu potilailla, jotka ovat saaneet MAO:n estäjiä viimeisten 14 päivän aikana ennen opioideihin kuuluvaa petidiinin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voida poissulkea tramadolin käytön yhteydessä.

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

Opioidien yhteiskäyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden kanssa, lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä lisääntyneen keskushermostolaman takia. Yhteiskäytön annosta ja kestoja tulee rajoittaa (katso kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiiniin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen tramadolien antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä interaktioita.

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

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

Tramadolin ja serotoninergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. 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. Serotoniinisyndrooma on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani nykimäkouristus (klonus)
 - indusoitu tai silmän nykimäkouristus, johon liittyy kiihtyneisyys ja runsas hikoilu
 - vapina ja heijastevilkkaus
 - suurentunut lihasjänteys, johon liittyy ruumiinlämpö $>38^{\circ}\text{C}$ sekä indusoitu tai silmän nykimäkouristus
- Serotoninergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti. Hoito riippuu oireista ja niiden vaikeusasteesta.

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

Tunnetut sytokromi CYP3A4:ää inhiboivat lääkkeet, kuten ketokonatsoli, ritonaviiri ja erytromysiini, saattavat inhiboida tramadolien metaboloitumista (N-demetylaatiota) sekä todennäköisesti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboloitumista. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2).

Muut lääkkeet, joiden tiedetään olevan CYP2D6:ta estäjiä saattavat estää tramadolien metaboliaa ja siten vaikuttaa tramadolien pitoisuuteen plasmassa. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu (ks. kohta 5.2).

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

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet tramadolilla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

Raskaus

Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadoliantistukset ovat aiheuttaneet muutoksia sikiön elinten kehityksessä ja luun muodostumisessa sekä neonataalikuolleisuutta. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadolilla läpäisee istukan. Tramadolien käytön turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa ja tästä syystä tramadolilla 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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tramadol Vitabalans saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä. Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä alkoholin ja muiden psykotrooppisten aineiden kanssa. Tramadoli voi aiheuttaa myös vapinaa, näköhäiriöitä tai havaintohäiriöitä. Jos näitä oireita ilmenee, tulee potilaan pidättäytyä ajamisesta ja koneiden käsittelystä.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat 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)

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, keuhkoputkien ahtautuminen, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksia.

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 eläatio, 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 ruoansulatuskanavan oireet). 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. Hengityslamaa voi ilmetä, jos tramadolín suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Epileptiformisia kouristuksia on ilmennyt suurien tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskynnystä alentavan lääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Silmät

Harvinainen: Mioosi, mydriaasi, näön hämärtyminen

Sydän

Melko harvinainen: Sääteleyhäiriöt (palpitaatio, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia voi ilmetä etenkin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä ja fyysisen rasituksen yhteydessä.

Harvinainen: Bradykardia, verenpaineen nousu

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: Dyspnea

Tuntematon: Astman pahenemista on raportoitu mutta syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi

Yleinen: Oksentelu, ummetus, suun kuivuminen

Melko harvinainen: Oksentamistunne, vatsaärsytys (paineentunne, turvotus), ripuli

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: Yksittäistapauksina on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista, joka on ilmennyt tramadolín terapeuttisen käytön aikana.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: Hikoilu

Melko harvinainen: Ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosrokko)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: Lihashiekkous

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen: Virtsaamisen häiriöt (kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsaumpi)

Yleisoireet ja antopaikassa todentavat haitat

Yleinen: Väsymys

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Tramadolimyrrykyksen oireet ovat periaatteessa samankaltaisia kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti mioosi, oksentelu, pyörtyminen, kardiovaskulaarinen romahdus, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdys).

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 tulee antaa diatsepaamia laskimonsisäisesti.

Lääkehiilen antoa tai mahahuuhtelua suositellaan 2 tunnin sisällä suun kautta otetun tramadolin yliannostuksesta. Ruoansulatuskanavan dekontaminaatiosta voi olla hyötyä myös myöhäisemmässä vaiheessa, mikäli 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: kipuläkkeet, muut opioidit, ATC-koodi: N02AX02.

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opiaattianalgeetti. Se on epäselektiivinen puhdas myy-, delta- ja kappa-reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti myyreseptoriin. Se vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinoton 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 motililiteettiin on vähäisempi. Sydän- ja verenkiertoelimestöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10 (yksi kymmenesosa) – 1/6 (yksi kuudesosa) morfiinin voimakkuudesta.

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 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), 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 tramadoliannoksesta imeytyy yli 90 %. Biologinen hyötyosuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuuteen. Ero imeytyneen ja plasmassa todetun muuttumattoman tramadolin määrän välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta.

Oraalisesta annoksesta metaboloituu ensikierrossa enimmillään 30 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 2 tunnissa tramadolin 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 h (vaihteluväli 5,4 – 9,6 h) 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 $13,3 + 4,9$ h (tramadoli) ja $18,5 + 9,4$ h (O-demetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 h ja 36 h. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) vastaavat keskiarvot olivat $11 + 3,2$ h ja $16,9 + 3$ h sekä äärimmäiset arvot 19,5 ja 43,2 h.

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 farmakokineetiikassa 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 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 rektaalaisia 20 mg:n annoksia painokiloa kohti.

Tramadolin antaminen 50 mg/kg/vrk 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 fertiiliteettiin. Tramadoliansos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat myrkytysvaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustoepämudostumia 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 tramadolialtistuksessa. Hiirillä hepatosyyttiadenooman ilmeneminen lisääntyi uroksilla annoksella ≥ 15 mg/kg (annoksesta riippuvainen, tilastollisesti ei-merkitsevä lisääntyminen) ja keuhkokasvainten ilmeneminen lisääntyi naarailla kaikilla annostustasoilla (tilastollisesti merkitsevä, mutta annoksesta riippumaton lisääntyminen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 ja 300 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitalans Oy
Varastokatu 8

FI-13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615600
Fax: +358 3 6183130

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2012-11-14/2017-06-26

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.9.2019