

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramal retard 50 mg depottabletti
Tramal retard 100 mg depottabletti
Tramal retard 150 mg depottabletti
Tramal retard 200 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: tramadolihydrokloridi

Tramal retard 50 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 50 mg tramadolihydrokloridia.
Tramal retard 100 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.
Tramal retard 150 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 150 mg tramadolihydrokloridia.
Tramal retard 200 mg depottabletti: 1 depottabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 2,5 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällystetty tabletti, johon on painettu valmistajan logo toiselle puolelle.
50 mg tabletti: väriltään vaaleankeltainen, merkintä T0 toisella puolella.
100 mg tabletti: väriltään valkoinen, merkintä T1 toisella puolella.
150 mg tabletti: väriltään vaalean oranssinvärinen, merkintä T2 toisella puolella.
200 mg tabletti: väriltään hieman ruskehtavan oranssinvärinen, merkintä T3 toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean ja keskivaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Yleensä tulee käyttää pienintä analgeettisesti vaikuttavaa annosta. Ainoastaan poikkeuksellisissa hoitotilanteissa voidaan antaa yli 400 mg tramadolihydrokloridia vuorokaudessa.

Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Tramal retard -valmisteen annostus on seuraava:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

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

mg:aan tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa Ks. Kohta 5.1.

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

Pediatriset potilaat

Tramal retard ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät henkilöt

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaakorkeintaan 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinistä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiailla henkilöillä lääkkeen poistuminen elimistöstä saattaa olla hidastunut. Täten annosteluväliä on tarpeen mukaan pidennettävä potilaan tilanteen mukaisesti.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat/dialyysihoitoa saavat ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolin eliminaatio saattaa olla hidastunut. Näillä potilailla tulee vakavasti harkita annosteluvälin pidentämistä potilaan tarpeen mukaan. Tramal retard -depottabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Tramadolia ei pidä antaa potilaille

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

Tramadolia ei saa käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramal retard -valmisteen käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilailla, joilla esiintyy opioidirippuvuutta, joilla on päähän kohdistunut vamma, jotka ovat sokissa, joiden tajunnan taso on tuntemattomasta syystä laskenut, joilla on hengityskeskuksen tai hengitystoiminnan häiriöitä tai joilla kallonsisäinen paine on suurentunut.

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

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

Jos potilaalle päätetään määrätä Tramal retardia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

Potilaita pitää seurata tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

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

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

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

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

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla Tramal retard -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.

Tramadol retard -depottabletit sisältävät laktoosia. Lääke ei sovi potilaille, joilla on harvinainen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin/galaktoosin imeytymishäiriö.

CYP2D6-metabolialia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramal retard -valmistetta ei tule käyttää yhdessä MAO-estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

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

Tramal retard -valmisteen käyttö yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden 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, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Tramal retardin annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

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

Tramadoli voi saada aikaan kouristuksia ja voimistaa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja adrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), trisyklisten masennuslääkkeiden, antipsykoottien ja muiden epileptistä kohtauskynnystä alentavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin, tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

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

- spontaani klonus
- provosoituva tai silmän klonus, johon liittyy agitaatiota ja hikoilua
- vapina ja ylivilkkaat refleksit
- hypertonia ja yli 38 °C:n lämpö sekä provosoituva tai silmän klonus.

Serotoninergisten lääkkeiden käytön lopettaminen yleensä nopeasti helpottaa oireita. Tilanteen vaatima hoito riippuu oireiden luonteesta ja vaikeudesta.

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

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

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadoliantistukset ovat aiheuttaneet muutoksia elinten kehittämisessä, luutumissa ja neonataali kuolleisuudessa. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Ei ole tarpeeksi tietoa tramadolien käytämisestä raskauden aikana. Tästä syystä Tramal retardia ei pidä käyttää raskausaikana.

Imetys

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadoli ei vaikuta kohdun supistuvireyteen. Lääke saattaa vaikuttaa vastasyntyneen hengitystiheyteen, mutta tällä ei ole tavallisesti kliinisesti merkitystä. Jatkuva käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle. Imetysaikana noin Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliantuksesta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen annoksen ollessa enintään 400 mg tämä vastaa sitä, että rintaruokituksen lapsen saama keskimääräinen tramadolimäärä on 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Siksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana tai vaihtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

Hedelmällisyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutus seurannassa ei ole todettu viitteitä siitä, että tramadoli vaikuttaisi hedelmällisyyteen.

Eläinkokeissa tramadolien ei todettu vaikuttaneen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramal retard 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.

4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintyvyyksiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100 – < 1/10
Melko harvinainen:	≥ 1/1 000 – < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000 – < 1/1 000
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioedeema) ja anafylaksia.

Sydän

Melko harvinaiset: säätelyhäiriöt (palpitaatio, takykardia). Näitä haittavaikutuksia voi ilmetä etenkin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä ja fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Harvinaiset: bradykardia.

Tutkimukset

Harvinaiset: verenpaineen nousu

Verisuonisto

Melko harvinaiset: kardiovaskulaarinen säätely (posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä etenkin laskimoon tapahtuvan annon yhteydessä sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus.

Yleiset: päänsärky, tokkuraisuus.

Harvinaiset: parestesiat, vapina, kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen, puheen häiriöt..

Kouristuksia on tavattu korkeiden tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskynnystä alentavan lääkevalmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: ruokahalun muutokset.

Tuntematon: hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset: hallusinaatiot, sekavuustila, unihäiriöt, delirium ja painajaiset. Ei toivottuja psyykkisiä vaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöstä toiseen voimakkuudeltaan ja luonteeltaan (riippuen persoonallisuudesta ja hoidon kestosta), voi ilmetä. Näitä ovat mielialan muutokset (tavallisesti euforia, toisinaan dysforia), aktiivisuuden muutokset (tavallisesti vähentyminen, toisinaan lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Lääkeriippuvuutta voi ilmetä. Seuraavia lääkkeen käytön lopettamiseen liittyviä oireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi ilmetä: agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet. Muita tramadolin käytön lopettamisen yhteydessä hyvin harvoin todettuja oireita ovat: paniikkikohtaukset, vaikea-asteinen ahdistuneisuus, aistiharhat, parestesiat, tinnitus ja poikkeavat keskushermosto-oireet (eli sekavuustila, harhaluulot, depersonalisaatio, derealisaatio, vainoharhaisuus).

Silmät

Harvinaiset: mioosi, näön hämärtyminen, mydriaasi.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: hengityslama, dyspnea.

Jos suositusannokset ylitetään huomattavasti ja samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5), saattaa esiintyä hengityslamaa.

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

Ruuansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi.

Yleiset: ummetus, suun kuivuminen, oksentelu.

Melko harvinaiset: oksentamistunne, epä mukava tunne maha-suolikanavassa (paineentunne, turvotus), ripuli.

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: hikoilu.

Melko harvinaiset: ihoreaktiot (esimerkiksi kutina, ihottuma, nokkosrokko).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: lihasheikkous.

Maksa ja sappi

Yksittäistapauksina on raportoitu maksaentsyymien kohoamista, joka on ilmennyt tramadolin terapeuttisen käytön aikana.

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: virtsaamisen häiriöt (virtsaamisvaikeus ja virtsaumpi).

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: väsymys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittatasapainon 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 Suomi

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Tilanteessa sovelletaan yleisiä ensiaputoimenpiteitä. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraatio!) ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Hengitystoiminnan lamaantumista voidaan hoitaa naloksonilla. Eläinkokeissa naloksonilla ei ollut vaikutusta kouristuksiin. Kouristustapauksessa potilaalle tulee antaa laskimoon diatsepaamia.

Jos myrkytys liittyy suun kautta otettuun lääkekuuromuotoon, ruoansulatuselimistön puhdistamista aktiivihieillä tai mahahuuhtelulla suositellaan vain kahden tunnin kuluessa tramadolin ottamisesta. Myöhemmin tehty ruoansulatuselimistön puhdistus saattaa olla hyödyllinen, jos myrkytys on aiheutunut poikkeuksellisen suurista lääkemääristä tai pitkävaikutteisesta lääkekuuromuodosta.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen Tramal retard -valmisteen 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 opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas μ -, δ - ja κ -reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti μ -reseptoriin. Tramadoli vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin erityystä.

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

Oraalisesta Tramal retard -annoksesta imeytyy yli 90 %. Sen keskimääräinen absoluuttinen 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 kuitenkin enimmillään vain 30 %.

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

Huippupitoisuus plasmassa (141 ± 40 ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua Tramal retard 100 mg -annoksesta. Tramal retard 200 mg -valmisteella vastaava pitoisuus (260 ± 62 ng/ml) saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

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

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

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 on 7,9 h (vaihteluväli 5,4 - 9,6 h; 6 tervettä vapaaehtoista) ja 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. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa hieman pidentää tramadolín puoliintumisaikaa. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliajoiksi on saatu $13,3 \pm 4,9$ h (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ h (O-demetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 h ja 36 h. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <5 ml/min) vastaavat keskiarvot olivat $11 \pm 3,2$ h ja $16,9 \pm 3$ h sekä äärimmäiset arvot 19,5 h ja 43,2 h.

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

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

Pediatriset potilaat

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

Tramadolin ja O-demetyylitramadolín farmakokinetiikkaa on tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla, mutta sitä ei ole täysin luonnehdittu. Tutkimukset, joissa on ollut mukana tämän ikäisiä koehenkilöitä, osoittavat, että O-demetyylitramadolín muodostumisnopeus CYP2D6-entsyymín kautta kasvaa vastasyntyneillä koko ajan, ja CYP2D6-entsyymín aktiivisuuden odotetaan saavuttavan aikuista vastaavan tason noin 1 vuoden ikään mennessä. Lisäksi kehittymätön glukuronidaatiojärjestelmä ja kehittymätön munuaisten toiminta saattavat johtaa O-demetyylitramadolín 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 tramadolialtistukseen liittyviä hematologisia, kliinis-kemiallisia eikä histologisia muutoksia. Keskushermostovaikutuksia, joita todettiin ainoastaan suurilla, terapeuttisen annosalueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljen erityis, kouristukset ja hidastunut painon lisäys. Rotat sietivät ilman haittavaikutuksia oraalisia 20 mg:n annoksia sekä koirat oraalisia 10 mg:n ja rektaalisiä 20 mg:n annoksia painokiloa kohti.

Tramadolin antaminen 50 mg/kg/vrk ja sitä suurempina annoksina aiheutti myrkytysvaikutuksia tiineissä rotissa ja lisäsi vastasyntyneiden pentujen kuolleisuutta. Pennuissa tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä ja vaginan ja silmien avautumisen viivästyistä. Aine ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden fertiilitettiin. Tramadoliansos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat myrkytysvaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustoepämuodostumia pennuissa.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tramal retard 50 mg depottabletti:

Tabletin ydin:

- mikrokiteinen selluloosa
- hypromelloosi 100 000 mPa·s
- magnesiumstearaatti
- kolloidinen vedetön piidioksidi.

Tabletin päällyste:

- hypromelloosi 6 mPa·s
- laktoosimonohydraatti
- makrogoli 6000
- propyleeniglykoli
- talkki, titaanidioksidi (E 171)
- keltainen rautaoksidi (E 172)

Tramal retard 100 mg depottabletti:

Tabletin ydin:

- mikrokiteinen selluloosa,
- hypromelloosi 100 000 mPa·s,
- magnesiumstearaatti,
- kolloidinen vedetön piidioksidi.

Tabletin päällyste:

- hypromelloosi 6 mPa·s

laktoosimonohydraatti

- makrogoli 6000
- propyleeniglykoli
- talkki
- titaanidioksidi (E 171)

Tramal retard 150 mg depottabletti:

Tabletin ydin:

- mikrokiteinen selluloosa
- hypromelloosi 100 000 mPa·s
- magnesiumstearaatti
- kolloidinen vedetön piidioksidi.

Tabletin päällyste:

- hypromelloosi 6 mPa·s
- laktoosimonohydraatti
- makrogoli 6000
- propyleeniglykoli
- talkki
- titaanidioksidi (E 171)
- kinoliinikeltainen (E 104)
- punainen rautaoksidi (E 172)

Tramal retard 200 mg depottabletti:

Tabletin ydin:

- mikrokiteinen selluloosa
- hypromelloosi 100 000 mPa·s
- magnesiumstearaatti
- kolloidinen vedetön piidioksidi.

Tabletin päällyste:

- hypromelloosi 6 mPa·s
- laktoosimonohydraatti

- makrogoli 6000
- propyleeniglykoli
- talkki
- titaanidioksidi (E 171)
- kinoliinikeittain (E 104)
- punainen rautaoksidi (E 172)
- ruskea rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Tramal retard 50 mg -depottabletit:

3 vuotta.

Tramal retard 100 mg, 150 mg ja 200 mg -depottabletit:

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/polypropeeni- tai alumiini/PVC/PVDC-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot 10, 20, 30, 50, 60, 100 ja 150 (10x15) depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Saksa

Grünenthal GmbH
52099 Aachen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg depottabl.: 22364

100 mg depottabl.:12497

150 mg depottabl.: 12498

200 mg depottabl.: 12499

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.03.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.09.2019