

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRAMIUM 200 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Valkoisia pellettejä sisältävä kova kapseli, jonka yläosa on vaaleansininen ja alaosa läpinäkyvä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.
(Ks. esimerkit kohdassa 5.1.)

4.2 Annostus ja antotapa

Tramium-kapselit otetaan 24 tunnin välein. Kapselit nielaistaan kokonaisina pureskelematta niitä.

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuherkkyyden mukaan. Sama pätee kaikkiin kipulääkkeisiin yleensä. Sopiva potilaskohtainen annostus lievittää kipua 24 tunnin ajan, mutta ei aiheuta haittavaikutuksia tai aiheuttaa vain siedettäviä haittavaikutuksia. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos.

Jos potilas siirtyy jonkin välittömästi vapautuvan tramadolivalmisteen käytöstä Tramium-hoitoon, hänen kokonaisvuorokausiannoksensa määritetään laskemalla. Hoito aloitetaan lähimmällä Tramium-valmisteen annoksella. Ohimenevien haittavaikutusten minimoimiseksi on suositeltavaa, että annosta suurennetaan hitaasti titraamalla.

Tramium-hoitoa ei saa missään tapauksessa käyttää pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä (ks. kohta 4.4). Jos toistuva tai pitkäaikainen tramadolihoido on tarpeen potilaan sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, tilannetta tulee seurata tarkasti säännöllisin välein (ja hoitoa mahdollisuuksien mukaan tauottaen) hoidon jatkamistarpeen arvioimiseksi.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 400 mg, ellei kliininen erikoistilanne vaadi sitä.

Annostelu erityisryhmissä

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: Tavanomainen aloitusannostus on yksi 100–200 mg kapseli vuorokaudessa. Jos tämä annos ei lievitä kipua, annostusta suurennetaan, kunnes kipua lievittävä vaikutus saavutetaan.

lääkkäät 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. Jos annostusta suurennetaan, potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolín eliminaatio on hidastunut. Näiden potilaiden osalta annosvälin pidentämistä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti. Tramadolín käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). (Ks. kohta 4.4.)

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolín eliminaatio on hidastunut. Näiden potilaiden osalta annosvälin pidentämistä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti. Tramadolín käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3). Tramadolín käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.4).

Alle 12-vuotiaat lapset: Ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys tramadolille tai apuaineille (ks. kohta 6.1)
- Alkoholin, unilääkkeiden, sentraalisesti vaikuttavien kipulääkkeiden, opioidien tai psykeenlääkkeiden aiheuttama akuutti myrkytys.
- Tramadolia ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät tai ovat käyttäneet edeltävien kahden viikon aikana monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO-estäjiä) (ks. kohta 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Huonossa hoitotasapainossa oleva epilepsia (ks. kohta 4.4)
- Imetys, jos pitkäaikaishoito on tarpeen (ks. myös kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

- Tramadolín käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea hengitysvajaus.
- Tramadolín käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.
- Tramadoli ei sovi opioidiriippuvaisten potilaiden korvaushoitoon. Tramadolilla ei voida estää morfiinin vieroitusoireita, vaikka se onkin opioididiagonisti.
- Tramadolihoidon yhteydessä on ilmoitettu kouristuksia potilailla, joilla on taipumusta kouristuskohtauksiin tai jotka käyttävät muita kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä, etenkin selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (ns. SSRI-lääkkeet), trisyklisiä masennuslääkkeitä, psykoosilääkkeitä, sentraalisesti vaikuttavia kipulääkkeitä tai paikallispuudutteita. Jos potilaalla on hyvässä hoitotasapainossa oleva epilepsia tai taipumusta kouristuskohtauksiin, hänelle tulee antaa tramadolihoidoa vain, jos siihen on pakottavia syitä. Kouristuksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositusannoksina. Riski voi suurentua, jos potilas käyttää suositellut maksimiannokset ylittäviä tramadoliannoksia.
- Agonisti-antagonisti-opioidien (nalbufiini, buprenorfiini, pentatsosiini) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Käyttöön liittyvät varotoimet:

- Tramadolín käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on opioidiriippuvainen tai hänellä on päävamma, taipumusta kouristuskohtauksiin tai jokin sappitiehäiriö. Sama pätee myös, jos potilas on sokissa, hänen tajunnan tilansa on tuntemattomasta syystä muuttunut, hänellä on jokin hengityskeskukseen tai hengitystoimintaan vaikuttava häiriö tai hänen aivopaineensa on koholla.

- Terapeuttisilla annoksilla tramadoli voi aiheuttaa vieroitusoireita. Tramadolien riippuvuus-potentiaali on vähäinen. Pitkäaikaiskäytössä voi kehittyä toleranssia ja psyykkistä tai fyysistä riippuvuutta. Jos potilaalla on taipumusta lääkeaineiden väärinkäyttöön tai riippuvuuteen, hoitajaksojen tulee olla lyhytkestoisia ja tapahtua lääkärin tarkassa valvonnassa.
- Potilailla voi esiintyä opiaattien vieroitusoireiden kaltaisia vieroitusoireita, joita ovat esimerkiksi agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.
- Suositusannoksilla tramadoli ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitsevää hengityslamaa. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun tramadolia annetaan potilaille, joilla on entuudestaan hengityslamaa tai liiallista bronkuseritystä tai jotka käyttävät samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkkeitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien aineiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

- Ei-selektiiviset MAO-estäjät: serotoniinieroityhtymän riski: ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus tai jopa tajunnan tason lasku.
- Selektiiviset MAO-A-estäjät: kuten ei-selektiivisiä MAO-estäjiä käytettäessä: serotoniinieroityhtymän riski: ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus tai jopa tajunnan tason lasku.
- Selektiiviset MAO-B-estäjät: sentraalinen eksitaatio, serotoniinieroityhtymää muistuttavat oireet: ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus tai jopa tajunnan tason lasku.

Jos potilas on käyttänyt äskettäin MAO-estäjiä, tulee odottaa kahden viikon ajan ennen tramadolihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Seuraavien aineiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa:

- Alkoholi: alkoholi voimistaa opioidikipulääkkeiden sedatiivista vaikutusta. Tarkkaavuutta heikentävän vaikutuksen vuoksi ajaminen ja koneiden käyttö saattaa olla vaarallista. Alkoholi-juomien ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää.
- Karbamatsepiini ja muut entsyymi-indusorit: plasman tramadolipitoisuudet pienenevät, joten tramadolien teho saattaa heikentyä ja vaikutuksen kesto lyhentyä.
- Agonisti-antagonisti-opioidit (buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini): reseptoreja salpaava vaikutus heikentää kipua lievittävää tehoa ja saattaa johtaa vieroitusoireiden kehittymiseen.

Seuraavien aineiden samanaikaisen käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta:

- Tramadolien 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.
- Muut opioidijohdokset (myös antitussiivit ja korvaushoitovalmisteet), bentsodiatsepiinit ja barbituraatit. Hengityslaman riski suurenee. Yliannostustapauksissa tämä voi johtaa kuolemaan.
- Muut keskushermoston toimintaa lamaavat lääkkeet, esim. muut opioidijohdokset (myös antitussiivit ja korvaushoitovalmisteet), barbituraatit, bentsodiatsepiinit, muut anksiolyytit, hypnootit, sedatiiviset masennuslääkkeet, sedatiiviset antihistamiinit, psykoosilääkkeet, sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet, talidomidi ja baklofeeni. Nämä lääkkeet saattavat

voimistaa keskushermoston toiminnan lamaanumista. Tarkkaavuutta heikentävän vaikutuksen vuoksi ajaminen ja koneiden käyttö saattaa olla vaarallista.

- Jos tramadolia ja varfariinin kaltaisia yhdisteitä käytetään samanaikaisesti, potilaan pro-trombiiniaikaa tulee seurata säännöllisesti lääketieteelliseltä kannalta asianmukaisin välein, sillä INR-arvojen on ilmoitettu suurentuneen.
- Muut lääkkeet, joiden tiedetään estävän CYP3A4-toimintaa (esim. ketokonatsoli ja erytromysiini), saattavat estää tramadolien metaboliaa (N-demetylaatio) ja todennäköisesti myös aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboliaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.
- Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä muiden kouristuskyynystä 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.
- Rajallisessa määrässä tutkimuksia 5-HT₃-antagonisti ondansetronin käyttö pahoinvointilääkkeenä ennen leikkausta tai sen jälkeen suurensi leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon tarvittavia tramadoliannoksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tramiumin käyttöä on aiheellista välttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Toisesta raskauskolmanneksesta alkaen tramadolien varovainen käyttö kerta-annoksina on mahdollista.

Ei ole olemassa riittävästi tietoa siitä, voiko tramadoli aiheuttaa epämuodostumia, jos sitä käytetään ihmisellä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Eläinkokeissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta suurilla annoksilla esiintyi emoon kohdistuvasta toksisuudesta johtuvaa sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kuten muitakin opioidikipulääkkeitä käytettäessä:

Tramadolin pitkäaikainen käyttö ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (millä tahansa annoksilla) voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Raskauden loppuvaiheissa suurten annosten lyhyt-aikainenkin käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa.

Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy maitoon. Kerta-annosten käyttö on nähtävästi turvallista vastasyntyneelle. Jos useita päiviä kestävä toistuva annostelu on tarpeen, imetys tulee lopettaa.

Jos pitkäaikainen hoito synnytyksen jälkeen on tarpeen, imetys on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramadoli saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Alkoholii ja muut keskushermostoa lamaavat aineet saattavat tehostaa tätä vaikutusta. Jos tällaista vaikutusta ilmenee, potilas ei saa ajaa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja huimaus, joita kumpaakin esiintyy yli 10 %:lla potilaista.

Sydän ja verisuonisto:

melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): kardiovaskulaarisen toiminnan säätelyhäiriöt (sydämentykytys, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä etenkin laskimoon tapahtuvan annostelun tai fyysisen rasituksen yhteydessä.

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): bradykardia, verenpaineen suureneminen

Hermosto:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$):

yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

*harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$,
 $< 1/1\ 000$):*

huimaus

päänsärky, unisuus

ruokahalun muutokset, parestesia, vapina, hengityslama, epileptistyyppiset kouristukset, tahdosta riippumattomat lihassupistukset, koordinaatiohäiriöt, pyörtyminen.

Hengityslamaa voi esiintyä, jos potilas käyttää huomattavasti suositusannokset ylittäviä annoksia tai hänellä on samanaikaisesti käytössä myös muita keskushermoston toimintaa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5).

Epileptistyyppisiä kouristuksia on esiintynyt lähinnä suurten tramadoliannosten käytön jälkeen ja muiden kouristuskynnystä alentavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Psykkiset häiriöt:

*harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$,
 $< 1/1\ 000$):*

aistiharhat, sekavuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus ja painajaiset.

Tramiumin käytön jälkeen saattaa esiintyä psyykkisiä haittavaikutuksia, joiden voimakkuus ja luonne vaihtelevat potilaan persoonallisuudesta ja hoidon kestosta riippuen. Niitä ovat mielialan muutokset (yleensä kohonnut mieliala, joskus dysforia), aktiivisuuden muutokset (yleensä väheneminen, joskus lisääntyminen) ja kognitiivisten ja sensoristen toimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, aistihavaintojen häiriöt). Riippuvuutta voi esiintyä.

Silmät:

*harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$,
 $< 1/1\ 000$):*

näön hämärtyminen

Hengityselimet:

*harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$,
 $< 1/1\ 000$):*

hengenahdistus

Astman pahenemista on ilmoitettu, mutta syy-yhteyden olemassaoloa ei ole osoitettu.

Ruoansulatuselimistö:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$):

yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

*melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$,
 $< 1/100$):*

pahoinvointi

oksentelu, ummetus, suun kuivuminen

yökkääminen, ruoansulatuskanavan ärsytys (paineen tunne mahassa, vatsan pullotus), ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset:

yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

*melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$,
 $< 1/100$):*

hikoilu

ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosihottuma)

Luusto, lihakset ja sidekudos:

*harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$,
 $< 1/1\ 000$):*

motorinen heikkous

Maksa ja sappi:

Joissakin tapauksissa tramadolin terapeuttisella käytöllä on ilmoitettu olleen ajallinen yhteys maksa-arvojen suurenemisen kanssa.

Munuaiset ja virtsatiet:

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$,

virtsaamishäiriöt (virtsaamisvaikeudet, dysuria ja virtsaumpi)

< 1/1 000):

Yleisoireet:

yleiset ($\geq 1/100$, < 1/10):

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$,

< 1/1 000):

väsymys

allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioödeema) ja anafylaksi

Potilailla voi esiintyä opiaattien vieroitusoireiden kaltaisia vieroitusoireita, joita ovat esimerkiksi agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet. Muita oireita, joita on havaittu harvoin tramadolihoidon lopettamisen yhteydessä, ovat paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, aistiharhat, tuntohäiriöt, tinnitus ja epätavalliset oireet.

Aineenvaihdunta ja

ravitsemus:

Tuntematon:

hypoglykemia (alhainen verensokeri)

4.9 Yliannostus

Myös muille opioidikipuläkkeille tyypillisiä yliannostusoireita ovat mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, sedaatio ja tajunnan tason lasku, kouristuskohtaukset ja hengityslama.

Tukitoimenpiteisiin on ryhdyttävä. Hengitystiet pidetään avoinna, ja kardiovaskulaarista toimintaa tuetaan. Hengityslaman yhteydessä elvytykseen voidaan käyttää naloksonia. Kouristuksia voidaan hillitä diatsepaamilla.

Tramadoli eliminoituu vain hyvin vähäisessä määrin seerumista hemodialyysin tai hemofiltration yhteydessä. Tästä syystä pelkkä hemodialyysi tai hemofiltratio ei riitä akuutin tramadolimyrkytyksen hoidoksi.

Imeytymättömän lääkkeen poisto mahantyhjennyksen avulla on hyödyllistä etenkin, jos potilas on ottanut depotvalmistetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Analgeetit, ATC-koodi: N02AX02

Tramadoli on sentraalisesti vaikuttava kipulääke. Tramadoli on myy-, delta- ja kappaopiaatti-reseptorien epäselektiivinen, puhdas agonisti, ja se kiinnittyy tehokkaimmin myy-reseptoriin. Muita sen analgeettiseen tehoon vaikuttavia tekijöitä ovat noradrenaliinin neuronaalisen takaisinoton estyminen ja serotoniinin vapautumisen tehostuminen.

Tramadolilla on antitussiivinen vaikutus. Toisin kuin morfiini, terapeutiset tramadoliannokset eivät aiheuta hengityslamaa laajaa analgeettista annoskaalaa käytettäessä. Tramadoli ei vaikuta ruoansulatuskanavan motiliteettiin, ja sen vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon ovat vähäiset. Tramadolin teho on 1/10–1/6 morfiinin tehosta.

Tramadolin antinosiseptiivinen teho on osoitettu artroosipotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Suun kautta otettu tramadoli imeytyy lähes täydellisesti, ja sen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %. Tramadoli metaboloituu O-desmetyylitramadoliksi, jolla on osoitettu olevan analgeettinen vaikutus jyrksijöillä. Tramadolien eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Tramiuim-kapseleita käytettäessä puoliintumisaika pitenee kuitenkin noin 9 tuntiin pitkän imeytymisajan vuoksi.

Kun yksi 200 mg Tramium-kapseli annettiin tyhjään mahaan, lääkkeen keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 299,59 ng/ml (vaihteluväli 240–300 ng/ml). Tässä yhteydessä mediaaninen T_{max} oli 9,59 tuntia (9–12 tuntia). Annosmuutoksen jälkeen 200 mg Tramium-kapselin sisältämän tramadolien teho oli 100 %, kun sitä verrattiin välittömästi vapautuvaan 50 mg tramadoliannokseen. Kun lääke otettiin ruoan yhteydessä, Tramium-kapseleiden sisältämän tramadolien hyötyosuus ja depotominaisuudet säilyivät ennallaan, eikä saatu näyttöä siitä, että osa annoksesta olisi jäänyt imeytymättä.

Vakaan tilan tutkimuksessa todettiin myös, että 200 mg Tramium-kapselilla saavutetaan voimakas systeeminen altistus, joka vastaa välittömästi vapautuvaa valmistemuotoa (välittömästi vapautuva 50 mg kapseli). Tutkimushenkilöiden välinen hajonta ei ollut suurempaa kuin vertailuryhmässä.

Jakautuminen:

Tramadoli jakautuu voimakkaasti kudoksiin, ja terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun tramadolien näennäinen jakautumistilavuus on 203 ± 40 l. Vain 20 % lääkkeestä sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio:

Ihmisellä tramadoli metaboloituu N- ja O-demetylaation kautta, ja sen O-demetylaatiotuotteet konjugoituvat glukuronihapon kanssa. Vain O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrissä on huomattavaa yksilöllistä vaihtelua. Virtsaassa on toistaiseksi todettu 11 metaboliittia. Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että O-desmetyylitramadoli on 2–4 kertaa potentimpi kuin kanta-aine. Sen puoliintumisaika, $t_{1/2\beta}$ (6 tervettä vapaaehtoista), on 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4–9,6 tuntia) ja suurin piirtein sama kuin tramadolien.

Sytokromi P450-isoentsyymit CYP3A4 ja CYP2D6 osallistuvat tramadolien metaboliaan. Toisen tai molempien entsyymien toiminnan estyminen voi vaikuttaa tramadolien tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa. Tällaisten yhteisvaikutusten kliinisiä seurauksia ei tunneta.

Eliminaatio:

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes täysin munuaisten kautta. Yhteensä 90 % annetun annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta erittyy kumulatiivisesti virtsaan. Jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, puoliintumisaika saattaa pidentyä hieman. Maksakirroosipotilailla tramadolien puoliintumisaika on todettu olevan $13,3 \pm 4,9$ tuntia ja O-desmetyylitramadolien taas $18,5 \pm 9,4$ tuntia, äärimmäisessä tapauksessa jopa 22,3 tuntia ja 36 tuntia. Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) tramadolien puoliintumisaika oli $11 \pm 3,2$ tuntia ja O-desmetyylitramadolien taas $16,9 \pm 3$ tuntia, äärimmäisessä tapauksessa jopa 19,5 ja 43,2 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus:

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen hoitoannoksilla. Kerta-annossuhdetutkimus vahvisti, että 100 mg, 150 mg ja 200 mg kapseleilla saavutettiin lineaarinen farmakokineettinen vaste (suhteessa tramadoliin ja O-desmetyylitramadoliin).

Seerumin lääkepitoisuuksien ja analgeettisen tehon välinen suhde on annosriippuvainen, mutta vaihtelee yksittäistapauksissa voimakkaasti. 100–300 ng/ml pitoisuudet seerumissa ovat yleensä tehokkaita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotalla ja kanilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu teratogeenistä vaikutusta. Kuitenkin

havaittiin luutumisen viivästymisenä ilmenevää alkiotoksisuutta. Valmiste ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, lisääntymiseen eikä poikasten kehittymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Sakkaroosimonostearaatti
Hypromelloosi
Talkki
Polysorbaatti 80
Polyakrylaatti
Simetikoni
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 20, 30, 50, 60 ja 100 kovaa kapselia läpipainopakkauksessa (PVC/Alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa jäsenvaltioissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires SMB S.A.
26–28 rue de la Pastorale
B-1080 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.2.2002

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.09.2013