

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramal 50 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Pitkänomainen, keltainen, kiiltävä, kova gelatiinikapseli, jonka sisällä valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuherkkyyden mukaan. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos. Maksimiannos vuorokaudessa on 400 mg tramadolihydrokloridia (8 kapselia), eikä sitä pidä ylittää kuin poikkeuksellisissa hoitotilanteissa.

Tramadolin annostus on seuraava, ellei toisin ole määrätty:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aloitusannos on 1 tai 2 kapselia (50 tai 100 mg tramadolihydrokloridia). Tämän jälkeen voidaan antaa 1 tai 2 kapselia (50 tai 100 mg tramadolihydrokloridia) 3 tai 4 kertaa vuorokaudessa (6–8 tunnin välein). Akuutin kivun hoidossa tarvitaan yleensä 2 kapselin (100 mg) aloitusannos. Kroonisen kivun hoidossa suositeltava aloitusannos on 1 kapseli (50 mg). Ks. kohta 5.1.

Pediatriset potilaat

Tramadolikapselit eivät sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen alle 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinisesti merkittävää maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaatio voi olla hidastunut. Sen vuoksi annosväliä on tarvittaessa pidennettävä potilaskohtaisesti. 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 kreatiinipuhdistuma 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

Kapselit on nautittava kokonaisina, pureskelematta ja riittävän nestemäärän kera. 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.

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: opioidirippuvuus, päähän kohdistunut vamma, sokkitila, selittämätön tajunnantason lasku, hengitystoiminnan häiriöitä 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 hengityshäiriöitä, 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 mielen tilan 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.

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla tramadolihoidon on oltava lyhytkestoista ja tapahduttava tarkassa lääkärin valvonnassa.

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

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

CYP2D6-metabolია

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

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

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.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli 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 estäjä 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 samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen tramadolin antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä interaktioita. Karbamatsapiinin (entsyymi-indukti) edeltävä tai samanaikainen käyttö saattaa heikentää ja lyhentää tramadolin 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 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 ilmenneen INR-arvojen kohoamista, runsaita verenvuotoja ja verenpurkaumia.

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 tramadolien tarvetta postoperatiivisesta kivusta kärsivillä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadoliantistukset ovat aiheuttaneet muutoksia sikiön elinten kehitymisessä ja luun muodostumisessa sekä neonataalikuolleisuutta. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolien 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 n 0,1 % äidin saamasta tramadoliantoksesta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen annoksen ollessa enintään 400 mg tämä vastaa sitä, että rintaruokituksen lapsen saama keskimääräinen tramadolimäärä on 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Siksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana tai vaihtoehtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

Hedelmällisyys

Markkinoille tulon 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 koneidenkäyttökykyyn

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. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 (kihtyneisyys, 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
Ruoansulatuselimistö	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 kudος	Yleinen	Hikoilu
	Melko harvinainen	Ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosrokko)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihashiikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsaamisen häiriöt (kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsaumpi)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys

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 tramadolien 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. Tramadolien vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10–1/6 morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolien 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), tramadolien todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadolien tehon. Tramadolien 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 tramadolien määrän välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Oraalisesta annoksesta metaboloituu ensikierrossa kuitenkin enimmillään vain 30 %. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 2 tunnissa kapseleiden nauttimisen jälkeen.

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

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

Ihmisellä tramadolien 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±4,9 tuntia (tramadoli) ja 18,5±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±3,2 tuntia ja 16,9±3 tuntia sekä äärimmäiset arvot 19,5 ja 43,2 tuntia.

Tramadolin farmakokinetiikka 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 farmakokinetiikan olevan yleensä samanlaista kuin aikuisilla, kun annosta säädettiin kehonpainon mukaan. Sen sijaan farmakokinetiikassa oli suurempaa vaihtelua yksilöiden välillä ≤ 8-vuotiailla.

Tramadolin ja O-demetyylitramadolin farmakokinetiikkaa 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, 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 rektaalaisia 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 viivästyistä. Aine ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Tramadoliannos 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 tramadolialtistuksessa. Hiirillä hepatosyyttiadenooman 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

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaus tyytit ja pakkaus koot

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus
PP/alumiini-läpipainopakkaus

20 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11453

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.5.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.11.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramal 50 mg kapsel, hård.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 50 mg tramadolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Avlång, gul, glansig, hård gelatinkapsel med vitt eller ljusgult pulver inne i kapseln.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av mellansvår och svår smärta.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen bestäms enligt graden av smärtan och patientens smärtekänslighet. Vanligtvis ska man välja den lägsta effektiva dosen. Den maximala dosen per dygn är 400 mg (8 kapslar) tramadolhydroklorid, och denna dos bör inte överskridas vid andra än undantagsfall.

Den rekommenderade dosen tramadol är följande, om annat inte ordinerats:

Vuxna och unga över 12 år

Startdosen är 1 eller 2 kapslar (50 eller 100 mg tramadolhydroklorid). Efter detta kan man ge 1 eller 2 kapslar (50 eller 100 mg tramadolhydroklorid) 3 eller 4 gånger om dygnet (med 6–8 timmars mellanrum). Vid vård av akut smärta krävs ofta en startdos på 2 kapslar (100 mg). Vid vård av kronisk smärta är den rekommenderade startdosen 1 kapsel (50 mg). Se avsnitt 5.1.

Pediatrisk population

Tramadolkapslar lämpar sig inte för barn under 12 år.

Äldre patienter

Det behövs vanligtvis inte en förändring av dosen för patienter som är under 75 år, om de inte har en kliniskt märkbar nedsatt lever- eller njurfunktion. För över 75 år gamla patienter kan elimineringen vara långsammare. Därför måste doseringsintervallet förlängas vid behov individuellt för varje patient. Den rekommenderade maximala dosen per dygn är 300 mg.

Nedsatt njurfunktion/dialys och nedsatt leverfunktion

Patienter som har nedsatt njur- och/eller leverfunktion har en långsammare eliminering av tramadol. För dessa patienter bör man noga överväga en förlängning av doseringsintervallet. Om kreatininclearance är under 30 ml/min, rekommenderas ett doseringsintervall på 12 timmar. Tramadol

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

Administreringssätt

Kapslarna ska sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska, och kapslarna ska inte tuggas. De kan antingen tas i samband med maten eller på tom mage.

Behandlingens längd

Tramadol ska inte under några omständigheter användas längre än vad som är nödvändigt. Om sjukdomens karaktär och svårighetsgrad kräver en långvarig behandling av smärtan med tramadol, måste patientens tillstånd övervakas noggrant och regelbundet (och möjligtvis bör pauser hållas i behandlingen) för att ta reda på i vilken mån det är nödvändigt att fortsätta behandlingen.

4.3 Kontraindikationer

Tramadol ska inte ges till patienter,

- som har en överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- som har en akut alkohol-, sömnmedel-, analgetika-, opioid- eller psykofarmakaförgiftning
- som använder eller har under de senaste 14 dyggen använt MAO-hämmare (se avsnitt 4.5)
- som har en svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min)
- vars epilepsi inte är under kontroll med medicinering.

Tramadol ska inte användas som substitutionsbehandling för narkotikaberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid användning av tramadol för patienter som diagnostiserats med något av följande: opioidberoende, huvudskada, chocktillstånd, oförklarligt sänkt medvetande, störningar i andningsfunktionen eller förhöjt tryck i hjärnan bör man vara extra försiktig.

Tramadol ska användas varsamt med patienter som är känsliga för opiater.

Samtidigt bruk av tramadol och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel, kan orsaka sedering, andningsdepression, koma och döden. På grund av dessa risker kan sedativa läkemedel endast ordinerats samtidigt till sådana patienter som inte har möjlighet till andra behandlingsalternativ.

Om det bestäms att tramadol ordinerats samtidigt med sedativa läkemedel till patienten, bör den minsta effektiva dosen ordinerats och behandlingen ska vara så kortvarig som möjligt.

Patienten bör övervakas noga på grund av risken för andningsdepression och sedering. Det rekommenderas att informera patienten och patientens anhöriga att iaktta dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Några patienter som fått tramadol med de rekommenderade doserna har fått kramper. Risken kan vara större om tramaldoserna överskrider den största rekommenderade dagliga dosen (400 mg). Dessutom kan tramadol öka risken för epileptiska kramper hos patienter som använder andra läkemedel som minskar tröskeln för epileptiska anfall (se avsnitt 4.5). Epilepsipatienter eller patienter som är benägna för epileptiska anfall eller andra kramper får endast behandlas med tramadol på grund av tvingande skäl.

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 viktminskning.

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 samt psykiskt och fysiskt beroende kan orsakas, i synnerhet efter ett långvarigt bruk. För patienter med en tendens för missbruk av läkemedel eller läkemedelsberoende bör tramadolbehandlingen vara kortvarig och ske under en läkares noggranna övervakning.

Tramadol lämpar sig inte som substitutionsbehandling för opioidberoende patienter. Trots att tramadol är en opioidagonist, kan man inte hindra symptom av morfinavvänjning med det.

När patienten inte längre behöver tramadolbehandling, rekommenderas det en gradvis minskning av dosen för att förebygga abstinensbesvär.

CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverns CYP2D6-enzym. Om patienten har brist på detta enzym eller saknar det helt och hållet, kan det hända att man inte når en tillräcklig smärtlindrande effekt. Man har uppskattat att högst 7 % av ljushyade har denna brist. Om patienten däremot är en ultrasnabb metaboliserare, är risken för symptom relaterade med opioidförgiftning förhöjd även med allmänt använda doser. Vanliga symptom för opioidförgiftning är bl.a. förvirring, sömnhet, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkning, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan patienten uppleva stillestånd i blodcirkulationen eller andningen, vilket kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. En uppskattning av andelen ultrasnabba metaboliserare i olika populationer beskrivs nedan:

<u>Population</u>	<u>Förekomst %</u>
Afrikaner/etiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4–6,5 %
Asiater	1,2–2 %
Ljushyade	3,6–6,5 %
Greker	6,0 %
Ungrare	1,9 %
Nordeuropéer	1–2 %

Pediatrik population

Tramadolkapslar lämpar sig inte för behandlingen av barn under 12 år, eftersom deras effekt och säkerhet inte har påvisats i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det rapporterats att tramadol som getts till barn efter en hals- och/eller svalgtonsillsoperation som gjorts på grund av obstruktiv sömnapné, har orsakat sällsynta men livshotande biverkningar. Extrem försiktighet måste följas då tramadol ges till barn efter en operation som smärtstillande medel, och de måste övervakas noggrant eftersom symptom för opioidförgiftning, som andningsinsufficiens kan uppkomma.

Barn, vars andningsfunktion har försvagats

Användning av tramadol rekommenderas inte för barn vars andningsfunktion kan ha försvagats på grund av till exempel neuromuskulära störningar, svåra hjärt- eller andningsvägssjukdomar, infektioner i de övre luftvägarna eller lungorna, multipla trauman eller kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symptomen för opioidförgiftning.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Livshotande interaktioner som är relaterade med funktionen av centrala nervsystemet samt andnings- och hjärt- och blodkärllsystemen har konstaterats hos patienter som har fått MAO-hämmare under de senaste 14 dagarna före användningen av petidin som hör till opioider. Liknande interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid användning av tramadolpreparat.

Användning av tramadol samtidigt med andra läkemedel som dämpar centrala nervsystemet eller med alkohol kan förstärka effekterna för 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 öka risken för sedation, andningsdepression, koma och döden. Doseringen och längden för det samtidiga bruket bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Enligt farmakokinetiska undersökningar orsakar användningen av cimetidin (enzyminhibitor) före användningen av tramadol eller samtidigt med det osannolikt kliniskt märkbara interaktioner. Användningen av karbamazepin (enzyminducerare) före eller samtidigt med tramadol kan försvaga och förkorta tramadolets analgetiska effekt.

Tramadol kan orsaka kramper och öka effekten som orsakar kramper hos andra krampröskelsänkande läkemedel. Dessa läkemedel är bl.a. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, neuroleptika, bupropion, mirtazapin och tetrahydrocannabinol.

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 bör beaktas vid samtidigt bruk av tramadol och kumarinantikoagulanter (t.ex. warfarin), eftersom det rapporterats om förhöjning av INR-värden, rikliga blödningar och hematom hos en del patienter.

Kända läkemedel som inhiberar cytokrom CYP3A4-enzymet, såsom ketokonazol och erytromycin, kan inhibera metabolismen av tramadol (N-demetylering) och sannolikt också metabolismen av dess aktiva O-demetylerade metabolit. Den kliniska relevansen för denna interaktion har inte undersökts (se avsnitt 4.8).

I ett begränsat antal undersökningar ökade pre- eller postoperativ användning av antiemetikumet ondansetron (5-HT3-antagonist) behovet av tramadol för patienter som lider av postoperativ smärta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I djurförsök har väldigt höga tramadolexponeringar orsakat förändringar i utvecklingen av fostrets organ och bildningen av ben, samt neonatal dödlighet. Teratogena effekter har inte upptäckts. Tramadol passerar moderkakan. Det finns inte tillräckligt med information om säkerheten av tramadolets användning under graviditeten, och därför bör tramadol inte användas under graviditeten.

Tramadol som getts innan eller under förlossningen påverkar inte aktiviteten av livmoderns sammandragningar. Läkemedlet kan påverka andningsfrekvensen hos en nyfödd, men detta har vanligtvis ingen klinisk betydelse. Konstant bruk under graviditeten kan orsaka abstinensbesvär hos det nyfödda barnet.

Amning

Ungefär 0,1 % av tramadoldosen som modern fått utsöndras i bröstmjölken. Direkt efter förlossningen då moderns dagliga dos är högst 400 mg, motsvarar detta att den genomsnittliga tramadolmängden som det ammade barnet får är 3 % av dosen som är proportionell med moderns vikt. Därför bör man inte använda tramadol under amningen, eller alternativt ska amningen avbrytas under tramadolbehandling. En engångsdos av tramadol kräver oftast inte att amningen avbryts.

Fertilitet

Undersökningar som gjorts efter läkemedlets marknadsintroduktion har inte visat att tramadol har effekter på fertiliteten.

Undersökningar som gjorts på djur har inte visat att tramadol har effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tramadol kan orsaka sömnhet och yrsel och kan därmed försämra reaktionsförmågan hos fordonets chaufför och maskinens användare även om det används enligt instruktionerna. Effekten uppkommer särskilt vid samtidigt bruk av andra psykotropiska ämnen, speciellt med alkohol. För några patienter kan tramadol orsaka darrningar, synstörningar eller perceptionsstörningar. Om det förekommer symptom ska man avstå från att köra 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

00034 FIMEA

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel. Båda har upptäckts i över 10 % av patienterna.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

- 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. andnöd, obstruktion i luftvägarna, pipande andning, angioödem) och anafylax.
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Aptitförändringar
	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi
Psykiska störningar	Sällsynta	Hallucinationer, förvirring, sömnstörningar, delirium, ångest, mardrömmar. Psykiska biverkningar vars svårighetsgrad och natur kan variera beroende på patientens personlighet och behandlingstiden kan uppkomma. Dessa är förändrad sinnesstämning (vanligtvis elation, ibland dysfori), förändring i aktiviteten (vanligtvis minskad, ibland ökad) samt förändringar i kognitionen och sinnesfunktionen (t.ex. förändringar i bedömningsförmågan och uppfattningsförmågan). Läkemedelsberoende kan förekomma. Abstinenssymptom som liknar symptom som förekommer vid opiatabstinens kan förekomma (agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och magbesvär). Andra mycket sällsynta abstinensbesvär kan vara panikattacker, svår ångest, hallucinationer, haptiska hallucinationer, tinnitus och ovanliga symptom i det centrala nervsystemet (t.ex. förvirring, vanföreställningar, känsla av att man själv och/eller omgivningen är överklig, paranoia).
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel
	Vanliga	Huvudvärk, dåsighet
	Sällsynta	Talsvårigheter, parestesi, darrningar, andningsdepression, epileptiforma kramper, ofrivilliga kramper, avvikande koordination, svimning. Epileptiforma kramper har uppvisats efter höga doser av tramadol eller vid samtidig användning av andra läkemedel som ökar risken för kramper (se avsnitt 4.4 och 4.5).
	Ingen känd frekvens	Serotonergt syndrom
Ögon	Sällsynta	Mios, mydriasis, dimsyn

Hjärtat	Mindre vanliga	Regleringsstörningar (palpitation, takykardi, postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa biverkningar kan förekomma särskilt vid intravenös dosering och för fysiskt ansträngda patienter.
	Sällsynta	Bradykardi, förhöjning av blodtrycket
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Dyspné, andningsdepression. Andningsdepression kan förekomma om den rekommenderade dosen av tramadol överskrids betydligt eller om man samtidigt använder andra läkemedel som dämpar det centrala nervsystemet (se avsnitt 4.5).
	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens	Det har rapporterats om försämring av astma, men man har inte kunnat påvisa orsakssambandet.
	Ingen känd frekvens	Hicka
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkning, förstoppning, muntorrhet
	Mindre vanliga	Kväljningar, magbesvär (känsla av tryck, uppsvullnad), diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta, ingen känd frekvens	Det har rapporterats om enstaka fall där leverenzymvärden har förhöjts under terapeutiskt bruk av tramadol.
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Svettning
	Mindre vanliga	Hudreaktioner (t.ex. klåda, utslag, nässelutslag)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Sällsynta	Muskelsvagheter
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urineringsstörningar (smärta vid urinering, försvårad urinering, urinretention)
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet

4.9 Överdoser

Symptom

Symptomen för tramadolförgiftning är i princip liknande som de som orsakas av andra analgetika (opioider) som påverkar det centrala nervsystemet. Dessa symptom är särskilt mios, kräkning, svimning, störningar i medvetandet (även koma), kramper och andningsdepression (även andningsstillestånd).

Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Behandling

Allmänna åtgärder som används vid första hjälpen används också vid situationer för överdosering. Andningsvägarna hålls öppna (risk för aspiration) och andningen och blodcirkulationen stöds beroende på symptomen. Andningsdepression kan behandlas med naloxon. I djurförsök har naloxon inte haft en effekt på kramper. Därför ges diazepam intravenöst till patienter med krampanfall.

Medicinskt kol eller magsköljning rekommenderas om det gått under 2 timmar sedan en oral överdosering av tramadol skett. Man kan också ha nytta av dekontaminering av matsmältningskanalen

i senare skeden om det överskridna intaget av tramadol har varit speciellt stort eller om man tagit ett preparat som frigör läkemedlet långsamt.

Hemodialys och hemofiltrering avlägsnar endast en liten mängd tramadol ur serumet. På grund av detta räcker inte hemodialys eller hemofiltrering som avgiftningsbehandling vid akut förgiftning av tramadol.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga opioider, ATC-kod: N02AX02

Tramadol är ett opioidanalgetikum som påverkar det centrala nervsystemet. Det är en icke-selektiv ren μ -, δ -, och kappareceptoragonist, som har den största affiniteten till μ receptorn. Tramadol verkar också analgetiskt genom att inhibera återupptaget av noradrenalin till neuronerna och det ökar också utsöndringen av serotonin.

Tramadol har en lindrande effekt mot hosta. Tramadol har inte en andningsdämpande effekt på ett brett analgetiskt doseringsområde, till motsats från morfin. Också effekten på matsmältningskanalens motilitet är mindre. Effekterna på kardiovaskulära systemet är också ofta mindre. Tramadolets verkningsstyrka har rapporterats att vara 1/10–1/6 av morfinets.

Pediatrik population

Man har undersökt tramadolets effekt i kliniska studier då det getts enteralt samt parenteralt till över 2000 pediatrika patienter, vars ålder varierade från nyfödda till 17-åringar. I studierna behandlades smärta som uppstått till följd av följande orsaker: smärta efter operation (främst magsmärta), smärta efter en kirurgisk tandutdragning, smärta på grund av frakturer, brännskador och trauma samt andra smärttillstånd som möjligtvis kräver smärtmedicinering för åtminstone 7 dagar.

När tramadol gavs som engångsdoser på maximalt 2 mg/kg eller i flera doser på maximalt 8 mg/kg per dygn (som mest 400 mg per dygn) märktes det att tramadol är mer effektivt än placebo, och mer effektivt eller lika effektivt som paracetamol, nalbufin, petidin eller morfin i små mängder. Studierna bevisade tramadolets effekt. Tramadolets säkerhetsprofil var likadan för vuxna och över 1 år gamla pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Från en oral dos av tramadolkapslar absorberas över 90 %. Kapslarnas biotillgänglighet är 68 ± 13 % och den påverkas inte av föda. Skillnaden mellan den absorberade mängden tramadol och den oförändrade mängden i plasman beror troligtvis på förstapassagemetabolism. Från en oral dos metaboliseras ändå högst 30 % i förstapassagemetabolismen. Den högsta koncentrationen i serumet nås ungefär 2 timmar efter att man tagit kapslarna.

Tramadol har en hög vävnadsaffinitet (distributionsvolym 203 ± 40 l). Ungefär 20 % av tramadolet är bundet till plasmans proteiner.

Tramadol passerar blod-hjärnbarriären och moderkakan. Tramadol och dess O-demetylm metabolit transporteras i väldigt små mängder till modersmjölken (0,1 % och 0,02 % av dosen).

Hos människan består tramadolets metabolism huvudsakligen av N- och O-demetylering samt O-demetylatprodukternas glukuronkonjugation. Av metaboliterna är endast O-demetyltramadol farmakologiskt aktiv. Mängden av de andra metaboliterna varierar betydligt från person till person.

Tillsvidare har man känt igen 11 metaboliter från urinen. På basen av djurförsök är O-demetyltramadol 2–4 gånger mer potent än tramadol. Dess halveringstid är 7,9 timmar (intervall 5,4–9,6 timmar), vilket är ungefär samma som för tramadol.

Inhibering av isoenzymen CYP3A4 och CYP2D6, som ansvarar för tramadolets biotransformation, eller inhibering av dessa båda kan påverka tramadolets eller dess aktiva metaboliters koncentration i plasman.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan enbart genom njurarna. Av den radioaktiva dosens totala aktivitet utsöndras 90 % med urinen. Halveringstiden för tramadolets eliminering är ungefär 6 timmar oberoende av administrerings sättet. Halveringstiden hos över 75-åriga patienter kan vara ungefär 1,4 gånger längre. För patienter med levercirros fick man halveringstider som var 13,3±4,9 timmar (tramadol) och 18,5±9,4 timmar (O-demetyltramadol); i det extrema fallet var de motsvarande värdena 22,3 timmar och 36 timmar. För nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 5 ml/min) var de motsvarande medelvärdena 11±3,2 timmar och 16,9±3 timmar, och de extrema värdena 19,5 och 43,2 timmar.

Tramadolets farmakokinetik är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Tramadolets analgetiska effekt beror på dess koncentration i serumet enligt dos-responssambandet, men sambandet varierar betydligt individuellt. Effekten uppnås oftast med en koncentration på 100–300 ng/ml.

Pediatrik population

När tramadol gavs oralt i engångsdoser eller i flera doser till 1–16-åriga försökspersoner konstaterades att tramadolets och O-demetyltramadolets farmakokinetik ofta var likadan som hos vuxna, då dosen justerades enligt kroppsvikten. Däremot fanns det större variationer i farmakokinetiken mellan individerna hos ≤ 8-åringar.

Tramadolets och O-demetyltramadolets farmakokinetik har undersökts hos under 1-åriga barn, men den har inte karakteriserats fullständigt. Undersökningar som har haft försökspersoner av denna ålder visar att O-demetyltramadolets bildningshastighet via CYP2D6-enzymet ökar hela tiden hos nyfödda, och det förväntas att CYP2D6-enzymets aktivitet når samma nivå som hos vuxna före 1 års ålder. Dessutom kan ett utvecklat glukuronideringsystem och en utvecklad njurfunktion leda till O-demetyltramadolets långsamma eliminering och ansamling hos under 1-åriga barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I undersökningar där man gav tramadol oralt och parenteralt till råttor och hundar under 6–26 veckors tid, och oralt till hundar under 12 månaders tid, konstaterades inga hematologiska, klinisk-kemiska eller histologiska förändringar associerade med tramadolexponeringen hos försöksdjuren. Effekter på det centrala nervsystemet, som konstaterades enbart med stora doser som överskrider betydligt det terapeutiska doseringsintervallet, var rastlöshet, ökad salivproduktion, kramper och minskad viktökning. Råttorna tolererade orala doser på 20 mg och hundar orala doser på 10 mg samt rektala doser på 20 mg per kroppsvikt utan biverkningar.

Då tramadol gavs i doser på 50 mg/kg/dygn och i ännu större doser orsakades förgiftningseffekter på dräktiga råttor och dödligheten av nyfödda ungar ökade också. Hos ungarna orsakade tramadol förbeningsstörningar och fördröjning av vaginans och ögonens öppning. Ämnet påverkade inte hanarnas eller honornas fertilitet. Tramaldoser på 125 mg/kg och ännu större doser orsakade förgiftningseffekter hos dräktiga kaniner och missbildningar i skelettet hos deras ungar.

I vissa *in vitro*-undersökningar har det konstaterats att tramadol har mutagena effekter. Motsvarande effekter har inte upptäckts i *in vivo*-undersökningar. Baserat på den nuvarande informationen kan tramadol klassificeras som ett icke-mutagent ämne.

Man har undersökt karcinogeniciteten av tramadolhydroklorid hos råttor och möss. I undersökningar gjorda på råttor upptäcktes inte att förekomsten av tumörer skulle ha ökat under en exponering av tramadol. Hos möss ökade förekomsten av hepatocellulära adenom hos hanarna med dosen ≥ 15 mg/kg (ökning som är beroende av dosen, inte statistiskt signifikant) och förekomsten av lungtumörer hos honor vid alla dosnivåer (statistiskt signifikant, men ökning som är oberoende av dosen).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapsels innehåll

Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Kapsels skal

Gelatin
Järnoxid, gul (E172)
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium-blisterförpackning
PP/aluminium-blisterförpackning

20 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11453

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.5.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 9.11.2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.6.2021