

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Retard Hexal 100 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää 56,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Litettä ja pyöreä, kaksikerroksinen, viistoreunainen depottabletti. Pintakerros on valkoinen ja hitaasti vapautuva kerros on vihreä. Tabletin toisella puolella on merkintä ” $\frac{TR}{100R}$ ”.

Jakoviiva (tunnistemerkinä) ei ole tarkoitettu tabletin murtamiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikeiden ja vaikeiden kiputilojen hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuerkkyuden mukaan. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Annossuositukset ovat suuntaa-antavia. Potilaalle tulee aina antaa pienin mahdollinen annos, jolla kipu pysyy tehokkaasti hallinnassa. Kroonisen kivun hoidon tulisi tapahtua kiinteän annosteluaikataulun mukaisesti.

Aloitusero on yleensä 100 mg tramadolihydrokloridia (depottablettina) kahdesti vuorokaudessa (aamuisin ja iltaisin). Jos kivunlievitys ei ole riittävä, annosta voidaan suurentaa tasolle 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai 200 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annosvälin tulee olla vähintään 8 tuntia.

Pediatriiset potilaat

Tramadolidepottabletit 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 iäkkäillä potilailla eliminaatio voi olla hidastunut. Sen vuoksi annosväliä on tarvittaessa pidennettävä potilaskohtaisesti.

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 potilaalla on vaikea munuaisten ja/tai vaikea maksan vajaatoiminta, tramadolihydrokloridipottabletteja ei suositella.

Antotapa

Depottabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa jakaa eikä pureskella. Tabletit niellään riittävän nestemäärän kanssa, ja ne voidaan ottaa aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Tramadolihydrokloridi on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (tramadolihydrokloridi) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- alkoholin, unilääkkeiden, keskushermostoon vaikuttavien kipulääkkeiden, opioidien tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden aiheuttama akuutti myrkytys
- MAO-estäjien samanaikainen käyttö tai niiden käyttö edeltäneiden 14 vuorokauden aikana (ks. kohta 4.5)
- epilepsia, jota ei ole saatu hoidolla hallintaan
- käyttö huumevieroitushoidossa

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadolihydrokloridia saa käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen

- jos potilaalla on opioidiriippuvuus
- jos potilaalla on pään vamma, sokki, tuntemattomasta syystä alentunut tajunnan taso
- jos potilaalla on hengityskeskusten tai hengitystoiminnan häiriö
- jos potilaalla on kohonnut aivopaine
- jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Opiateille herkkillä potilailla tramadolihydrokloridia saa käyttää vain varoen.

CYP2D6-metabolia

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajeus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajeus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien sivuvaikutusten 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, joka 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 %

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 lahtuminen.

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 hengityslaman, 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.

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Jos potilaalla on taipumusta lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeriippuvuuteen, tramadolihydrokloridihoitoa tulee antaa vain lyhytaikaisesti huolellisen lääketieteellisen seurannan alaisena.

Tramadolihydrokloridi ei sovi opioidiriippuvaisten potilaiden korvaushoitoon. Tramadoli on opioididiagonisti, mutta se ei hillitse morfiinin vieroitusoireita.

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

Suositusannoksia käytettäessä tramadolia saavilla potilailla on ilmoitettu kouristuskohtauksia. Tramadolihydrokloridin suositeltua enimmäisvuorokausiannosta (400 mg) suurempien annosten käyttö saattaa suurentaa riskiä. Tramadoli saattaa myös suurentaa kouristuskohtausten riskiä, jos tramadolihydrokloridia käytetään samanaikaisesti muiden kouristuskynnystä alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Potilaille, joilla on epilepsia tai taipumus saada kouristuskohtauksia, tulee antaa tramadolihydrokloridia vain pakottavissa tilanteissa.

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.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hengitysvajaus tai jotka saavat samanaikaisesti jotain keskushermostoa lamaavaa lääkettä (ks. kohta 4.5) tai jos tramadolihydrokloridin suositeltu annos ylittyy merkittävästi (ks. kohta 4.9), koska hengityslaman mahdollisuutta ei voi näissä tilanteissa sulkea pois.

Sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Tramadolin käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan.

Näiden riskien vuoksi valmistetta saa määrätä samanaikaisesti tällaisten sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa vain, jos kyseiselle potilaalle ei ole muita mahdollisia hoitovaihtoehtoja. Jos tramadolia päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava tarkasti hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. On erittäin suositeltavaa informoida potilaita ja heidän hoitajiaan näiden oireiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5).

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.

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolihydrokloridia ei tule antaa samanaikaisesti monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

Hengenvaarallisia keskushermostoon ja hengitys- ja sydän- ja verisuonitoimintaan kohdistuvia yhteisvaikutuksia on havaittu potilailla, jotka saivat MAO-estäjiä opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä edeltäneiden 14 vuorokauden aikana. Tällaisten MAO-estäjihoidon yhteydessä esiintyvien yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois tramadolihydrokloridihoidon aikana.

Kun tramadolihydrokloridia annetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa (esim. alkoholi), keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset saattavat voimistua (ks. kohta 4.8).

Sedatiiviset lääkevalmisteet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkevalmisteet:

Opioidien käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska valmisteilla on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Annoksen on oltava pieni ja samanaikaisen käytön on oltava lyhytkestoista (ks. kohta 4.4.)

Farmakokineettisten tutkimusten tulokset ovat osoittaneet toistaiseksi, että kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, kun simetidiiniä (entsyyminestäjä) annetaan samanaikaisesti tramadolihydrokloridin kanssa tai ennen sitä.

Samanaikaisesti tramadolihydrokloridin kanssa tai ennen sitä annettu karbamatsepiini (entsyymi-indusori) saattaa heikentää analgeettista vaikutusta ja lyhentää vaikutuksen kestoa.

Muut morfiinijohdokset (mm. yskänlääkkeet, korvaushoidot), bentsodiatsepiinit, barbituraatit: yliannostustapauksissa mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman riski suurenee.

Agonistien/antagonistien (esim. buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini) yhdistelmät: Tramadolihydrokloridin (puhtaan agonistin) analgeettinen vaikutus saattaa heikentyä, ja vieroitusoireita saattaa esiintyä.

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

Tramadolin ja serotonenergisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Serotonergisiä 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 tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti tramadolihydrokloridia ja kumariinijohdannaisia (esim. varfariini), sillä joillakin potilailla on ilmoitettu INR-arvon nousua, suuria verenvuotoja ja mustelmanmuodostusta.

Muut CYP3A4-entsyymiä estävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli, ritonaviiri ja erytromysiini, saattavat estää tramadolin metaboliaa (N-demetylaatio) sekä todennäköisesti myös aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboliaa. Tällaisen yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

Tramadolihydrokloridin analgeettinen vaikutus välittyy osittain noradrenaliinin takaisinoton eston ja serotoniinin (5-HT) vapautumisen tehostumisen kautta. Kun rajallisessa määrässä tutkimuksia annettiin oksentelua hillitsevää 5-HT₃-antagonisti ondansetronia pre- ja postoperatiivisesti, tramadolihydrokloridiannosta piti suurentaa hoidettaessa postoperatiivista kipua. Tutkimuksia ei ole tehty, mutta voidaan olettaa että myös muut 5-HT₃-antagonistit aiheuttavat samantyyppisiä yhteisvaikutuksia tramadolihydrokloridin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tramadoli läpäisee istukan. Eläinkokeissa hyvin suuret tramadoliannokset ovat vaikuttaneet elinten kehittymiseen, ossifikaatioon ja vastasyntyneiden kuolleisuuteen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Tramadolihydrokloridin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi kokemusta. Siksi tramadolihydrokloridia ei tule käyttää raskauden aikana.

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadoli ei vaikuta kohdun supisteluun. Se saattaa aiheuttaa muutoksia vastasyntyneen hengitystiheydessä, mutta nämä vaikutukset eivät yleensä ole kliinisesti merkittäviä. Tramadolihydrokloridin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle.

Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen peroraalisen 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

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ei ole havaittu viitteitä tramadolिन vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

Eläinkokeet eivät osoittaneet tramadolिन vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myös ohjeiden mukaan otettuna tramadolihydrokloridi saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, esimerkiksi uneliaisuutta, huimausta ja näön hämärtymistä, ja saattaa täten vaikuttaa reaktiokykyyn siinä määrin, että kyky ajaa autoa, käyttää koneita tai työskennellä vaarallisessa ympäristössä heikentyy. Tämä koskee erityisesti samanaikaista alkoholin ja muiden psykotrooppisten aineiden käyttöä. Jos tramadolihydrokloridi heikentää potilaan reaktiokykyä, häntä tulee varoittaa ajamasta autoa ja käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset (>1/10)

Yleiset (>1/100, <1/10)

Melko harvinaiset (>1/1 000, <1/100)

Harvinaiset (>1/10 000, <1/1 000)

Hyvin harvinaiset (<1/10 000)

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: ruokahalun muutokset

Yleisyys tuntematon: hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset: hallusinaatio, sekavuus, delirium, ahdistuneisuus, unihäiriöt ja painajaiset

Vaikeusasteeltaan ja luonteeltaan yksilöllisiä psyykkisiä haittavaikutuksia voi esiintyä tramadolihydrokloridin ottamisen jälkeen (persoonallisuudesta ja hoidon kestosta riippuen). Näitä ovat mielialan muutokset (yleensä euforinen mieliala, joskus dysforia), aktiivisuustason muutokset (yleensä aktiivisuuden väheneminen, joskus lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokyvyn muutokset, havaintokyvyn häiriöt).

Tramadolihydrokloridin käyttö voi aiheuttaa riippuvuutta (ks. kohta 4.4).

Seuraavia vieroitusoireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi ilmetä: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet. Muita, hyvin harvinaisia tramadolihoidon lopettamisen yhteydessä esiintyviä oireita voivat olla mm. paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oireet (sekavuus, harhaluulot, depersonalisaatio, derealisaatio, vainoharhaisuus).

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus

Yleiset: päänsärky, uneliaisuus

Harvinaiset: parestesiat, vapina, kouristukset, tahattomat lihassupistukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen, puhehäiriöt

Kouristuksia esiintyi pääasiassa suurten tramadolihydrokloridiannosten jälkeen tai mikäli samanaikaisesti käytettiin kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Tuntematon: Serotoniinioireyhtymä

Silmät

Harvinaiset: näön hämärtyminen, mustuaisten laajentuminen, mustuaisten supistuminen

Sydän

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (sydämentykytys, tihentynyt syke)

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä erityisesti silloin, kun tramadolihydrokloridi annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Harvinaiset: bradykardia

Verisuonisto

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (posturaalinen hypotensio tai verenkierron romahtaminen)

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä erityisesti silloin, kun tramadolihydrokloridi annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: hengityslama, hengenahdistus

Hengityslamaa voi esiintyä, jos suositusannokset ylittyvät huomattavasti tai jos samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5).

Yleisyys tuntematon: hikka.

Astman pahenemista on myös ilmoitettu, mutta syy-yhteyttä tramadolihydrokloridiin ei ole vahvistettu.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: ummetus, suun kuivuminen, oksentelu

Melko harvinaiset: yökkäily, ruoansulatuskanavan vaivat (paineen tuntu vatsassa, turvotus), ripuli

Maksa- ja sappi

Hyvin harvinaiset: maksaentsyymiarvojen nousua on ilmoitettu temporaalisessa yhteydessä tramadolihydrokloridin terapeuttiseen käyttöön.

Iho- ja ihonalainen kudosis

Yleiset: voimakas hikoilu

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudosis

Harvinaiset: motorinen heikkous

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: virtsaamishäiriöt (dysuria ja virtsaumpi)

Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: väsymys.

Tutkimukset

Harvinaiset: verenpaineen kohoaminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

Periaatteessa tramadolihydrokloridimyrkytyksen oireet ovat samankaltaisia kuin keskushermostoon vaikuttaville kipulääkkeille (opioideille) tyypilliset oireet. Näitä ovat etenkin mioosi, oksentelu, verenkierron romahtaminen, tajunnantason häiriöt koomaan asti, kouristukset ja hengityslama hengityspysähdykseen asti. Myös serotoniinioireyhtymää on raportoitu.

Hoito

Käytetään yleisiä päivystysluonteisia toimenpiteitä. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraatio) ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan.

Vastalääke hengityslamaan on naloksoni. Eläinkokeissa naloksoni ei vaikuttanut kouristuksiin. Tässä tapauksessa potilaalle on annettava diatsepaamia laskimoon.

Jos myrkytys on aiheutunut peroraalisista lääkemuodoista, maha-suolikanavan puhdistamista lääkehiilellä tai mahahuuhtelulla suositellaan vain, jos tramadolihydrokloridin ottamisesta on kulunut korkeintaan 2 tuntia. Myöhemmin tehtävästä maha-suolikanavan puhdistuksesta saattaa olla hyötyä myrkytystapauksissa, joissa depotmuotoisia valmisteita on otettu poikkeuksellisen suuri määrä.

Tramadolihydrokloridia eliminoituu vain äärimmäisen vähän hemodialyysissä tai hemofiltraatiossa, joten ne eivät sovellu käytettäväksi yksinään detoksifikaatioon akuutissa tramadolihydrokloridimyrkytyksessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, muut opioidit
ATC-koodi: N02AX02

Vaikutusmekanismi

Tramadolihydrokloridi on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas μ -, δ - ja κ -opioidireseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti μ -reseptoreihin. Muut sen analgeettiseen tehoon vaikuttavat mekanismit ovat noradrenaliinin neuronaalisen takaisinoton esto ja serotoniinin vapautumisen lisääminen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tramadolihydrokloridilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolihydrokloridilla ei ole hengitystä lamaavaa vaikutusta laajalla analgeettisella annosalueella. Myös ruoansulatuskanavan motiliteettiin kohdistuu pienempi vaikutus. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä lieviä. Tramadolihydrokloridin tehon on ilmoitettu olevan 1/10 (kymmenesosa) – 1/6 (kuudesosa) verrattuna morfiiniin.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annettun tramadolin vaikutusta yli 2000:lla pediatrisella potilaalla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 17 ikävuoteen. Tutkimuksissa hoidettiin seuraavista syistä aiheutunutta kipua: leikkauksen jälkeinen kipu (lähinnä vatsakipu), kirurgisen hampaanpoiston aiheuttama kipu, murtumien, palovammojen ja traumojen aiheuttama kipu sekä muut kiputilat, joihin luultavasti tarvitaan kipulääkitystä ainakin 7 päivän ajan. Kun tramadolia annettiin kerta-annoksina enintään 2 mg/kg tai useina annoksina enintään 8 mg/kg vuorokaudessa (enintään 400 mg vuorokaudessa), tramadolin todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadolin tehon. Tramadolin turvallisuusprofiili oli samanlainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen tramadoli imeytyy yli 90-prosenttisesti. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruoan nauttaminen vaikuta siihen. Imeytyneen tramadolin ja muuttumattomassa muodossa olevan tramadolin määrän ero johtuu todennäköisesti vähäisestä ensikierron metaboliasta. Ensikierron metabolia on enintään 30 % oraalisen annostelun jälkeen.

Tramadolilla on suuri affiniteetti kudoksiin ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Tramadoli sitoutuu proteiineihin noin 20-prosenttisesti.

100 mg tramadolidepottablettien annon jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} 141 \pm 40 ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua. 200 mg tramadolidepottablettien annon jälkeen C_{\max} 260 \pm 62 ng/ml saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Tramadoli läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Tramadolia ja sen O-desmetyyli johdosta havaitaan rintamaidossa hyvin pieniä määriä (vastaavasti 0,1 % ja 0,02 % annoksesta).

Biotransformaatio

Tramadoli metaboloituu ihmisellä pääasiassa N- ja O-demetylaation kautta sekä O-demetylaatiotuotteiden glukuronikonjugaation kautta. Vain O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien suhteen yksilöiden välillä esiintyy merkittäviä määrällisiä eroja. Tähän mennessä virtsasta on tavattu 11 metaboliittia. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että O-desmetyylitramadolin teho on 2–4-kertainen lähtöaineeseen verrattuna. Sen puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ (6 terveellä vapaaehtoisella) on 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4 – 9,6 tuntia) ja on suurin piirtein sama kuin tramadolin puoliintumisaika.

Tramadolin biotransformaatioon osallistuvien CYP3A4- ja CYP2D6-isoentsyymien esto saattaa vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa.

Eliminaatio

Tramadolin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on noin 6 tuntia antotavasta riippumatta. Se saattaa pidentyä noin 1,4-kertaiseksi yli 75-vuotiailla potilailla.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes täysin munuaisten kautta. Kumulatiivinen erittyminen virtsaan on noin 90 % annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta. Puoliintumisaika voi pidentyä hieman potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta.

Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaika oli $13,3 \pm 4,9$ tuntia (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ h tuntia (O-desmetyylitramadoli). Äärimmäisissä tapauksissa nämä arvot olivat 22,3 tuntia ja 36 tuntia. Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiinipuhdistuma < 5 ml/min) arvot olivat $11 \pm 3,2$ tuntia ja $16,9 \pm 3$ tuntia. Äärimmäisissä tapauksissa arvot olivat 19,5 tuntia ja 43,2 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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 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

Kun tramadolia annettiin rotille ja koirille toistuvasti suun kautta ja parenteraalisesti 6–26 viikon ajan ja koirille suun kautta 12 kuukauden ajan, hematologisista, kliinis-kemiallisista ja histologisista tutkimuksista ei saatu näyttöä aineeseen liittyvistä muutoksista. Vasta suurilla, huomattavasti terapeuttisen annosalueen yllättävillä annoksilla esiintyi keskushermostoon kohdistuvia vaikutuksia (levottomuutta, syljenerityksen lisääntymistä, kouristuksia ja painonnousun hidastumista). Rotat sietivät 20 mg/kg oraalisia annoksia ja koirat 10 mg/kg oraalisia annoksia ja 20 mg/kg rektaalisia annoksia ilman haittavaikutuksia.

50 mg/kg/vrk tai suurempi tramadoliannos aiheutti rotalla toksisia vaikutuksia emolle ja lisäsi vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisillä havaittiin kehityshäiriöitä, kuten luutumishäiriöitä sekä vaginan ja silmien avautumisen viivästymistä. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt. Kaniinilla emoon

kohdistuvia toksisia vaikutuksia havaittiin annostasolla 125 mg/kg tai sitä suuremmalla annostasolla ja jälkeläisillä havaittiin luustoepämuodostumia.

Muutamista *in vitro* -koejärjestelmistä saatiin näyttöä mutageenisista vaikutuksista. *In vivo* -tutkimuksissa tällaisia vaikutuksia ei havaittu. Tähän mennessä saadun tiedon perusteella tramadolia voidaan pitää ei-mutageenisena.

Tramadolihydrokloridin tuumorigeenista potentiaalia on tutkittu rotalla ja hiirellä. Aineesta johtuvasta tuumori-insidenssin suurenemisesta ei saatu minkäänlaista näyttöä rotalla. Uroshiirillä maksasoluadenoomien insidenssi nousi (annosriippuvaisesti tasosta 15 mg/kg ylöspäin, ei merkitsevää nousua) ja naarailla keuhkokasvainten insidenssi nousi (nousu merkitsevää mutta ei annosriippuvaista) kaikissa annosryhmissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nopeasti vapautuva kerros

laktoosimonohydraatti
kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
maissitärkkelys
mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi

Hitaasti vapautuva kerros

laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
povidoni K25
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi
hydrattu risiiniöljy

Väriaineet:

kinoliinikehäinen (E104)
indigokarmiini (E132)
alumiinihydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pakkauskoost:

10, 20, 30, 50, 60 ja 100 depottablettia PP/Al läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

19650

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.05.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.07.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Retard Hexal 100 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller 56,1 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Platt, rund, tvåskikstabelt med sneda kanter. Det yttre skiktet är vitt och depotskiktet är grönt. Tabletten är märkt med "TR/100R" på ena sidan.

Skåran (av identifieringsmärket) är inte avsedd för delning av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas.

Vuxna samt ungdomar över 12 år

De rekommenderade doserna är avsedda som vägledning. Patienterna bör alltid få lägsta dos som ger effektiv smärtkontroll. Kronisk smärtbehandling bör helst ges enligt fastställt dosschema.

Startdosen är vanligen 100 mg tramadolhydroklorid som depottablett två gånger dagligen (morgon och kväll). Om smärtlindringen inte är tillräcklig kan dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen eller 200 mg två gånger dagligen.

Dosintervallet får inte vara mindre än 8 timmar.

Pediatrik population

Tramadol depottabletter är inte lämpliga för barn under 12 år.

Äldre

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

Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov. Tramadolhydrokloriddepottabletter rekommenderas inte vid svår njur- eller leverinsufficiens.

Administreringsätt

Depottabletterna måste sväljas hela, får inte delas eller tuggas, och med tillräcklig mängd vätska oavsett måltider.

4.3 Kontraindikationer

Tramadolhydroklorid är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen (tramadolhydroklorid) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- vid akut förgiftning med alkohol, hypnotika, centralstimulerande analgetika, opioider eller andra psykotropa läkemedel
- hos patienter som tar MAO-hämmare eller har tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5)
- hos patienter som har epilepsi som inte kontrolleras adekvat med behandling
- vid narkotikaavvänjning

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Tramadolhydroklorid får endast användas med särskild försiktighet hos

- opioidberoende patienter
- patienter med huvudskada, chock eller nedsatt medvetandegrad av okänd orsak
- störningar i andningscentrum eller andningsfunktionen
- ökat tryck i hjärnan
- njur- och leversvikt (se avsnitt 4.2).

Tramadolhydroklorid bör användas endast med försiktighet hos patienter som är känsliga för opiater.

CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattningar kan upp till 7 procent av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för biverkningar p.g.a. opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser. Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga.

Uppskattningar av prevalens av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan:

Population	Prevalens %
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % till 6,5 %
asiater	1,2 % till 2 %
kaukasier	3,6 % till 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % till 2 %

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 viktnedgång.

Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iaktas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion p.g.a. t.ex. neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på opioidtoxicitet.

Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. Hos patienter med tendens till läkemedelsmissbruk eller beroende bör behandling med tramadolhydroklorid ske endast under korta perioder under strikt medicinsk övervakning.

Tramadolhydroklorid är inte något lämpligt substitut för opioidberoende patienter. Tramadol motverkar inte abstinenssymtom från morfin trots att det är en opioidagonist.

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

Kramper har rapporterats hos patienter som fått tramadolhydroklorid på rekommenderad dosnivå. Risken kan öka vid doser som överstiger den rekommenderade övre dagliga dosgränsen (400 mg). Tramadol kan också öka risken för krampanfall hos patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med epilepsi i anamnesen eller de som är känsliga för kramper bör endast behandlas med tramadolhydroklorid om omständigheterna kräver detta.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som fått tramadol antingen i kombination med andra serotonerga läkemedel eller som monoterapi (se avsnitten 4.5, 4.8 och 4.9).

Om samtidig användning av andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid initiering av behandlingen och vid dosökningar. Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas beroende på hur allvarliga symtomen är. Utsättning av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i snabb symtomlindring.

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med andningsdepression eller patienter som samtidigt tar CNS-dämpande läkemedel (se avsnitt 4.5) eller om den rekommenderade dosen överskrider betydligt (se avsnitt 4.9), då risken för andningsdepression inte kan uteslutas under dessa omständigheter.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av tramadol och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva tramadol samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

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.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tramadolhydroklorid ska inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Hos patienter som behandlats med MAO-hämmare inom en 14 dagars period före administrering av opioiden petidin har livshotande interaktioner som påverkat det centrala nervsystemet, andningsfunktionen och den kardiovaskulära funktionen rapporterats. Liknande interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas under behandling med tramadolhydroklorid.

Samtidig administrering av tramadolhydroklorid och andra centralt verkande läkemedel, inklusive alkohol, kan förstärka CNS-effekterna (se avsnitt 4.8).

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Hittills har resultaten av farmakokinetiska studier visat att kliniskt relevanta interaktioner är osannolika vid samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare).

Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan minska den smärtstillande effekten och förkorta verknings tiden.

Övriga morfinderivat (inklusive hostdämpande medel, substitutionsbehandlingar), bensodiazepiner, barbiturater: Ökad risk för andningsdepression som kan vara dödlig vid överdos.

Blandade agonister/antagonister (t.ex. buprenorfin, nalbufin, pentazocin): Den smärtlindrande effekten av tramadolhydroklorid som är en ren agonist kan vara nedsatt, och utsättningsyndrom kan förekomma.

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotika och andra krampröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) orsakar kramper.

Samtidig användning av tramadol och serotonerga läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitten 4.4 och 4.8). Serotonerga läkemedel innefattar bl.a. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva medel och mirtazapin.

Försiktighet bör iaktas under samtidig behandling med tramadolhydroklorid och kumarinderivat (t.ex. warfarin) på grund av rapporter om ökat INR, kraftig blödning och ekkymos hos vissa patienter.

Andra aktiva substanser som hämmar enzymet CYP3A4, såsom ketokonazol, ritonavir och erytromycin, kan hämma metabolismen av tramadol (N-desmetylering), och förmodligen också metabolismen av den aktiva O-desmetylmetaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte studerats.

Den analgetiska effekten av tramadolhydroklorid kan delvis hänföras till hämning av återupptaget av noradrenalin samt till ökad serotoninfrisättning (5-HT). Ett begränsat antal studier visar att pre- eller postoperativ administrering av den antiemetiska 5-HT₃-antagonisten ondansetron ökade behovet av tramadolhydroklorid hos patienter med postoperativ smärta. Även om inga studier har utförts kan man anta att andra 5-HT₃ antagonister har en liknande interaktion med tramadolhydroklorid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tramadol passerar placenta. Vid mycket höga doser visade djurstudier med tramadol effekter på organutveckling, benbildning och neonatal dödlighet. Inga teratogena effekter sågs. Data om säkerhet vid användning av tramadolhydroklorid under graviditet hos människa är otillräckliga. Tramadolhydroklorid ska därför inte användas av gravida kvinnor.

Administrering av tramadol före eller under förlossningen påverkar inte sammandragningarna i livmodern. Substansen kan leda till förändringar i andningsfrekvensen hos det nyfödda barnet, men dessa har i regel inte någon klinisk signifikans. Kronisk användning under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Amning

Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Under den omedelbara post-partumperioden, för dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3 procent av moderns viktjusterade dosering som intas av ammade spädbarn. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningstiden, eller som alternativ bör amningen avbrytas under behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos av tramadol.

Fertilitet

Uppföljning efter introduktionen på marknaden tyder inte på att tramadol skulle ha någon effekt på fertiliteten.

Djurstudier visade ingen effekt av tramadol på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när tramadolhydroklorid tas enligt instruktionerna kan substansen orsaka biverkningar såsom sömnhet, yrsel och dimsyn och därmed försämra reaktionsförmågan vid framförande av fordon, användande av maskiner och arbete i osäker miljö. Detta gäller särskilt i samband med alkohol och andra psykotropa substanser. Om patienterna påverkas ska de varnas om att inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenser definieras 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. dyspné, bronkospasm, pipande andning, angioödem) och anafylaxi.

Metabolism och nutrition

Sällsynta: aptitförändringar

Ingen känd frekvens: hypoglykemi.

Psykiska störningar

Sällsynta: hallucinationer, förvirring, delirium, oro, sömnstörningar och mardrömmar.

Psykiska biverkningar kan inträffa efter administrering av tramadolhydroklorid, och de varierar individuellt i intensitet och natur (beroende på personlighet och behandlingslängd). Dessa inkluderar humörförändringar (vanligen euforisk sinnestämning, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen minskad aktivitet, i sällsynta fall ökad aktivitet) och förändringar i kognitiv och sensorisk kapacitet (t.ex. beslutsbeteende, perceptionsstörningar).

Beroende kan förekomma (se avsnitt 4.4).

Följande symtom på abstinenssyndrom som liknar dem som förekommer i samband med opiatavvänjning kan förekomma: upphetsning, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrning och magtarmsymtom. Andra symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (d.v.s. förvirring, villfarelser, depersonalisation, derealisering, paranoia).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: yrsel

Vanliga: huvudvärk, sömnighet

Sällsynta: parestesier, tremor, krampanfall, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope, talstörningar.

Krampanfall inträffade främst efter administrering av höga doser tramadolhydroklorid eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Ingen känd frekvens: Serotonergt syndrom

Ögon

Sällsynta: Dimsyn, mydriasis, mios.

Hjärtat

Mindre vanliga: Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi)

Dessa biverkningar kan inträffa speciellt vid intravenös administrering av tramadolhydroklorid och hos patienter som är fysiskt stressade.

Sällsynta: Bradykardi.

Blodkärl

Mindre vanliga: Kardiovaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps).

Dessa biverkningar kan inträffa speciellt vid intravenös administrering av tramadolhydroklorid och hos patienter som är fysiskt stressade.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Andningsdepression, dyspné

Om de rekommenderade doserna väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5), kan andningsdepression förekomma.

Ingen känd frekvens: Hicka.

Förvärrande av astma har också rapporterats även om kausalsamband inte har fastställts.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående

Vanliga: Förstoppning, muntorrhet, kräkning

Mindre vanliga: Kväljningar, magtarmbesvär (en känsla av tryck i magen, uppblåsthet), diarré.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: En ökning av leverenzymvärdena har rapporterats i ett temporärt samband med terapeutisk användning av tramadolhydroklorid.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hyperhidros

Mindre vanliga: Pruritus, utslag, urtikaria.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: Motorisk svaghet.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Miktionsstörningar (dysuri och urinretention).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet.

Undersökningar

Sällsynta: Högt blodtryck.

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.

4.9 Överdoser

Symtom

I princip liknar de förväntade symtomen på tramadolhydrokloridförgiftning symtomen på andra centralt verkande analgetika (opioider). Dessa är särskilt: mios, kräkning, kardiovaskulär kollaps, nedsatt medvetande till koma, krampanfall, andningsdepression till respiratorisk kollaps. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Behandling

Allmänna akuta åtgärder är lämpliga. Håll luftvägarna fria (aspiration), upprätthåll andningen och cirkulationen beroende på symtomen.

Antidotet mot andningsdepression är naloxon. I djurstudier hade naloxon ingen effekt på krampanfall. I sådana fall ska diazepam ges intravenöst.

Vid förgiftning med orala formuleringar rekommenderas dekontaminering av magtarmkanalen med medicinskt kol eller ventrikeltömning endast inom 2 timmar efter intaget av tramadolhydroklorid.

Dekontaminering av magtarmkanalen i ett senare skede kan vara till nytta vid förgiftning med ovanligt stor mängd eller depotformuleringar.

Tramadolhydroklorid elimineras i minimal omfattning ur serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart hemodialys eller hemofiltrering för avgiftning vid behandling av akut förgiftning med tramadolhydroklorid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika, övriga opioider
ATC-kod: N02AX02

Verkningsmekanism

Tramadolhydroklorid är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren agonist mot μ -, δ - och κ -opioidreceptorer med högre affinitet till μ -receptorerna. Andra mekanismer som bidrar till dess smärtstillande effekt är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och förstärkning av serotoninfrisättning.

Klinisk effekt och säkerhet

Tramadolhydroklorid har hostdämpande verkan. I motsats till morfin har analgetiska doser av tramadolhydroklorid i ett brett dosområde ingen andningsdepressiv effekt. Också motiliteten i magtarmkanalen påverkas i mindre grad. Effekterna på det kardiovaskulära systemet är vanligen små. Tramadolhydrokloridets potens rapporteras vara 1/10–1/6 av morfins.

Pediatrik population

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 pediatrika patienter, från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter kirurgi (huvudsakligen buksmärta), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauma samt andra smärtsamma tillstånd som normalt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldos upp till 2 mg/kg eller upprepad dosering upp till 8 mg/kg per dygn (till maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre jämfört med placebo, och bättre eller jämförbar med paracetamol, nalbufin, petidin eller lågdos morfin. De genomförda studierna konfirmerar effekten av tramadol.

Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatrika patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Över 90 % av tramadolen absorberas efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är ca 70 %, oavsett samtidigt matintag. Skillnaden mellan absorberad mängd och biotillgängligheten av tramadol beror förmodligen på första passage-metabolism. Första passage-effekten efter peroral administrering är maximalt 30 %.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Proteinbindningen är cirka 20 %.

Efter administrering av tramadol 100 mg depottabletter uppnås den högsta plasmakoncentrationen C_{max} 141 ± 40 ng/ml efter 4,9 timmar. Efter administrering av tramadol 200 mg depottabletter uppnås den högsta plasmakoncentrationen C_{max} 260 ± 62 ng/ml efter 4,8 timmar.

Distribution

Tramadol passerar både blodhjärnbarriären och placentabarriären. Tramadolhydroklorid och dess metabolit O-desmetyltramadol utsöndras i bröstmjölk i mycket små mängder (0,1 % respektive 0,02 % av den administrerade dosen).

Metabolism

Hos människor metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-desmetylering och konjugering av O-desmetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktivt. Det finns avsevärda interindividuella kvantitativa skillnader mellan bildningen av de andra metaboliterna. Hittills har man funnit 11 metaboliter i urinen. Djurförsök har visat att O-desmetyltramadol är 2–4-faldigt mer potent än modersubstansen. Dess halveringstid $t_{1/2\beta}$ (6 friska frivilliga) är 7,9 timmar (område 5,4–9,6 timmar) och är ungefär samma som för tramadol.

Hämningen av en eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6, vilka är involverade i metabolismen av tramadol, kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit.

Eliminering

Den terminala eliminationshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) är cirka 6 timmar, oavsett administreringsväg, men hos patienter över 75 år kan den förlängas med en faktor på cirka 1,4.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan helt och hållet via njurarna. Kumulativ urinutsöndring är 90 % av den totala radioaktiviteten av den administrerade dosen. I fall av nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden vara något förlängd.

Hos patienter med levercirros mättes elimineringshalveringstider på $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 timmar resp. 36 timmar. Hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 5 ml/min) var värdena $11 \pm 3,2$ timmar resp. $16,9 \pm 3$ timmar, i ett extremfall 19,5 timmar resp. 43,2 timmar.

Linjäritet

Tramadol har en linjär farmakokinetik inom det terapeutiska dosintervallet. Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den analgetiska effekten är dosberoende men varierar betydligt i enstaka fall. En serumkoncentration på 100–300 ng/ml är vanligen effektiv.

Pediatrik population

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol efter enkeldos eller upprepad oral dosering till patienter från 1 till 16 år var generellt sett likvärdig med den för vuxna vid dosjustering efter kroppsvikt, men med en större mellanindivid variabilitet hos barn från 8 år och nedåt.

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol har studerats, men inte helt karaktäriserats hos barn under 1 år. Information från studier omfattande denna åldersgrupp tyder på att bildningshastigheten av O-desmetyltramadol via CYP2D6 ökar kontinuerligt hos nyfödda och samma nivå av CYP2D6-aktivitet som hos vuxen tros uppnås vid ett års ålder. Även omogen glukuronideringsförmåga och omogen njurfunktion kan resultera i en långsam eliminering och ackumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid upprepad peroral och parenteral administrering av tramadol till råttor och hund under 6–26 veckor och peroral administrering till hund under 12 månader visade hematologiska, kliniskt-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på tramadolrelaterade förändringar. CNS-relaterade symtom sågs endast vid doser som var avsevärt högre än det terapeutiska området: rastlöshet, ökad salivering, krampanfall och minskad viktökning. Råttorna tolererade perorala doser på 20 mg/kg och hundar perorala doser på 10 mg/kg samt rektala doser på 20 mg/kg kroppsvikt utan några skadliga effekter.

Hos råttor orsakade tramadoldoser på 50 mg/kg/dag eller högre toxiska effekter på modern och ledde till en ökning i neonatal dödlighet. Hos avkomman inträffade förseningar i form av benbildningsstörningar och försenad öppning av vagina och ögon. Varken han- eller honråttors fertilitet påverkades. Hos kaniner förekom toxiska effekter på modern vid doser på 125 mg/kg och högre samt skelettmissbildningar hos avkomman.

Mutagena effekter sågs i ett fåtal *in vitro* testsystem. *In vivo* studier gav inga bevis för någon mutagen effekt. Baserat på dagens kunskap kan tramadolhydroklorid klassificeras som en icke-mutagen substans.

Studier av tramadolhydroklorids tumörframkallande potential genomfördes på råttor och mus. Studien på råttor gav inga bevis för någon substansrelaterad ökning i tumörförekomsten. Studien på mus visade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom hos handjur (dosberoende, inte signifikant ökning från 15 mg/kg) och en ökning av lungtumörer hos hondjur i alla dosgrupper (signifikant men inte dosberoende).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Skikt för omedelbar frisättning

Laktosmonohydrat

Kalciumvätefosfatdihydrat

Majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Skikt för fördröjd frisättning

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Povidon K 25

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Hydrogenerad ricinolja

Färgämnen:

Kinolingult (E104)

Indigokarmin (E132)

Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar:

10, 20, 30, 50, 60 och 100 depottabletter i PP/aluminium-blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19650

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.05.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 02.07.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.01.2022