

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Hexal 50 mg kovat kapselit
Tramadol Hexal 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 mg: 1 kapseli sisältää 50 mg tramadolihydrokloridia.
100 mg: 1 kapseli sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

50 mg: Valkoinen kova kapseli, jossa sinisellä merkintä GEA ja GZ 50
100 mg: Valkoinen kova kapseli, jossa sinisellä merkintä GEA ja HB 100

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean ja keskivaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Tramadol Hexal -valmisteen annostus on seuraava:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

Tavallinen aloitusannos on 50–100 mg.

Pitkäaikaisessa käytössä annostus on 50–100 mg 6–8 tunnin välein. Tramadoli on opioidiryhmän analgeetti, jonka käytössä on kuvattu riippuvuutta. Hoidon jatkamisen tarve tulee arvioida säännöllisesti

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

Pediatriset potilaat

Tramadol Hexal ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät henkilöt

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat/dialyysihoitoa saavat ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Tramadolia ei pidä antaa potilaille

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on akuutti alkoholin, hypnootin, analgeetin, opioidin tai muiden psyykenlääkkeiden aiheuttama myrkytys
- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5)
- joilla on epilepsia, jota ei ole saatu hoidolla hallintaan

Tramadolia ei saa käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Tramadol Hexal -valmisteen käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilailla, joilla esiintyy opioidiriippuvuutta, joilla on pään vamma, jotka ovat sokissa, joiden tajunnan taso on tuntemattomasta syystä alentunut, joilla on hengityskeskuksen tai hengitystoiminnan häiriöitä tai joilla aivopaine on kohonnut.

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

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.

Hengityslama ja uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidiyliannostuksen ensisijainen riski on hengityslama (ks. kohta 4.9).

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

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen.

Opioidit voivat myös pahentaa uniapneaa (ks. kohta 4.8). Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:

Tramadol Hexal -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman.

Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Tramadol Hexal -valmistetta 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.

Riski saattaa olla suurempi tramadolihydrokloridiannosten ylittäessä suositellun enimmäisvuorokausiannoksen (400 mg). Lisäksi tramadoli saattaa lisätä epileptisten kohtausten riskiä potilailla, jotka käyttävät muita epileptistä kohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotilaita tai epileptisille kohtauksille alttiita potilaita tulee hoitaa tramadolilla ainoastaan pakottavissa tilanteissa.

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla Tramadol Hexal -hoidon tulee olla lyhytkestoista ja tapahtua tarkassa lääkärin valvonnassa.

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

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

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.

CYP2D6-metabolia

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

<i>Populaatio</i>	<i>Esiintyvyys %</i>
Afrikkalaiset/etiopialaiset	29 %
Afroamerikkalaiset	3,4-6,5 %
Aasialaiset	1,2-2 %
Valkoihoiset	3,6-6,5 %
Kreikkalaiset	6,0 %
Unkarilaiset	1,9 %
Pohjoiseurooppalaiset	1-2 %

Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla

Julkaistussa kirjallisuudessa on raportoitu, että obstruktiivisen uniapnean takia tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tramadolialapsille 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.

Natrium

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

Tramadol Hexal -valmistetta ei tule 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 estäjiä edellisten 14 päivän aikana ennen opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voi poissulkea Tramadol Hexal -valmisteen käytön yhteydessä.

Tramadol Hexal -valmisteen käyttö yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden tai alkoholin kanssa saattaa voimistaa keskushermostovaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioideja sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiiniin (entsyyminestäjä) käyttö ennen Tramadol Hexal -valmisteen antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Samanaikaisesti tramadolihydrokloridin kanssa tai ennen sitä annettu karbamatsepiini (entsyymi-indusori) saattaa heikentää analgeettista vaikutusta ja lyhentää vaikutuksen kestoa.

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

Tramadolin ja serotonergisten lääkkeiden 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.

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

Tunnetut sytokromi CYP3A4-entsyymiä estävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat estää tramadolien metaboliaa (N-demetylaatiota) sekä todennäköisesti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboliaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 4.8).

Kun rajallisessa määrässä tutkimuksia annettiin oksentelua hillitsevää 5-HT₃-antagonisti ondansetronia pre- ja postoperatiivisesti, tramadoliannosta piti suurentaa hoidettaessa postoperatiivista kipua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa hyvin suuret tramadoliannokset ovat vaikuttaneet elinten kehittymiseen, luutumiseen ja neonataalikuolleisuuteen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Ei ole tarpeeksi tietoa tramadolien käytöstä raskauden aikana. Tästä syystä Tramadol Hexalia ei pidä käyttää raskausaikana.

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadoli ei vaikuta kohdun supistusvireyteen. Lääke saattaa vaikuttaa vastasyntyneen hengitystiheyteen, mutta tällä ei yleensä ole kliinistä merkitystä. Jatkuva käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

Eläinkokeissa tramadolien ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramadol Hexal saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä. Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä muiden psykotrooppisten aineiden, erityisesti alkoholin, kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintyvyyksiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

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

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: ruokahalun muutokset.

Tuntematon: hypoglykemia.

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset: hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, delirium ja painajaiset. Psyykkisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä tramadolín ottamisen jälkeen ja niiden voimakkuus ja luonne vaihtelee potilaskohtaisesti (riippuen persoonallisuudesta ja hoidon kestosta). Näitä ovat mielialan muutokset (yleensä euforia, joskus dysforia), aktiivisuuden muutokset (yleensä vähentyminen, joskus lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Lääkeriippuvuutta voi ilmetä, ja se voi aiheuttaa seuraavia lääkkeen käytön lopettamiseen liittyviä oireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita: agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet. Muita tramadolín käytön lopettamisen yhteydessä hyvin harvoin todettuja oireita ovat: paniikkikohtaukset, vaikea-asteinen ahdistuneisuus, aistiharhat, parestesiat, tinnitus ja poikkeavat keskushermosto-oireet (eli sekavuus, harhaluulot, depersonalisaatio, derealisaatio, vainoharhaisuus).

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus.

Yleiset: päänsärky, tokkuraisuus.

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

Tuntematon: uniapnea, serotoniinioireyhtymä.

Kouristuksia esiintyy suurempien tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisesti käytetyn muun kouristuskynnystä alentavan lääkevalmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Silmät

Harvinaiset: mioosi, näön hämärtyminen, mydriaasi.

Sydän

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (palpitaatio, takykardia). Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä etenkin silloin, kun lääke annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Harvinaiset: bradykardia.

Verisuonisto

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä etenkin silloin, kun lääke annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: hengityslama, dyspnea.

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

Tuntematon: hikka.

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

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi.

Yleiset: ummetus, suun kuivuminen, oksentelu.

Melko harvinaiset: yökkäily, ruoansulatuskanavan vaivat (paineentunne, turvotus), ripuli.

Maksaja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: hikoilu.

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

Luusto, lihakset ja sidekudos
Harvinaiset: lihasheikkous.

Munuaiset ja virtsatiet
Harvinaiset: virtsaamishäiriöt (virtsaamisvaikeus ja virtsaumpi).

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleiset: väsymys.

Tutkimukset
Harvinaiset: kohonnut verenpaine.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Periaatteessa tramadolimyrkytyksen oireet ovat samankaltaisia kuin muille keskushermostoon vaikuttaville analgeeteille (opioideille) tyypilliset oireet. Näitä oireita ovat etenkin miöosi, oksentelu, pyörtyminen, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdys). Myös serotoniinioreyhtymää on raportoitu.

Hoito

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

Jos myrkytys liittyy suun kautta otettuun lääkemuotoon, ruoansulatuselimistön puhdistuksesta lääkehiilellä tai mahahuuhtelulla suositellaan vain, jos tramadolin ottamisesta on kulunut korkeintaan 2 tuntia. Myöhemmin tehdystä ruoansulatuselimistön puhdistuksesta saattaa olla hyötyä, jos myrkytys on aiheutunut poikkeuksellisen suurista lääkemääristä tai pitkävaikutteisesta lääkemuodosta.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin, joten ne eivät sovellu käytettäväksi yksinään detoksifikaatioon akuutissa Tramadol Hexal -valmisteen aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut opioidit, ATC-koodi N02AX02.

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas μ -, δ - ja κ -reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti μ -reseptoriin. Tramadoli vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin erityystä.

Tramadolilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei ole laajalla analgeettisella annosalueella hengitystä lamaavaa vaikutusta. Se ei myöskään vaikuta ruoansulatuskanavan motiliteettiin. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10 (yksi kymmenesosa) – 1/6 (yksi kuudesosa) morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

Pediatriset potilaat

Enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolin vaikutuksia on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden yli 2 000 lapsipotilaan ikä vaihteli vastasyntyneestä 17-vuotiaaseen. Kyseisissä tutkimuksissa arvioituja kivunhoitoindeksioita olivat mm. leikkausten (lähinnä vatsaleikkausten) jälkeinen kipu, hampaanpoistoleikkauksen jälkeinen kipu, murtuma-, palovamma- ja traumakipu sekä muut kiputilat, joissa kipulääkitys oli todennäköisesti tarpeen vähintään 7 päivän ajan.

Enintään 2 mg/kg tramadolikerta-annosten ja toistuvien enintään 8 mg/kg/vrk tramadoliannosten (enintään 400 mg/vrk) todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampia ja tehokkaampia tai yhtä tehokkaita kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Toteutetut tutkimukset vahvistivat tramadolin tehon. Tramadolin turvallisuusprofiili oli samankaltainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla lapsipotilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Oraalisesta Tramadol Hexal -annoksesta imeytyy yli 90 %. Annoksen keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuuteen. Ero imeytyneen ja plasmassa todetun muuttumattoman tramadolin määrän välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Oraalisesta annoksesta metaboloituu ensikierrossa kuitenkin enimmillään vain 30 %.

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

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

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

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

Ihmisellä tramadolin metabolia koostuu pääasiassa N- ja O-demetylaatiosta sekä O-demetylaatiotuotteiden glukuronikonjugaatiosta. Metaboliiteista ainoastaan O-demetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen. Toistaiseksi virtsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-demetyylitramadoli on vaikutukseltaan 2–4 kertaa voimakkaampi kuin tramadoli. Sen puoliintumisaika on 7,9 h (vaihteluväli 5,4–9,6 h; 6 tervettä vapaaehtoista), eli suunnilleen sama kuin tramadolin.

CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien tramadolin metaboliasta vastaavien isoentsyymien esto voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyy virtsan mukana. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa hieman pidentää tramadolin puoliintumisaikaa. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaikaksi on saatu $13,3 \pm 4,9$ h (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ h (O-demetyylitramadoli);

äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 h ja 36 h. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) vastaavat keskiarvot olivat $11 \pm 3,2$ h ja $16,9 \pm 3$ h sekä äärimmäiset arvot 19,5 h ja 43,2 h.

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

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

Pediatriset potilaat

Suun kautta annettujen kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen todettiin, että tramadolin ja O-desmetyylitramadolin farmakokinetiikka oli 1–16-vuotiailla tutkittavilla yleisesti samankaltainen kuin aikuisilla, kun annos suhteutettiin kehon painoon. Potilaskohtainen vaihtelu oli kuitenkin suurempaa enintään 8-vuotiailla lapsilla.

Tramadolin ja O-desmetyylitramadolin farmakokinetiikkaa on tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla, mutta sitä ei ole karakterisoitu täysin. Tässä ikäryhmässä tehtyjen tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että CYP2D6-välitteinen O-desmetyylitramadolin muodostus nopeutuu jatkuvasti vastasyntyneillä ja aikuistasoinen CYP2D6-aktiivisuus saavutetaan oletettavasti noin 1 vuoden iässä.

Glukuronidaatiomekanismien epäkypsyys ja munuaistoiminnan epäkypsyys voivat myös johtaa O-desmetyylitramadolin hitaaseen eliminaatioon ja kumuloitumiseen alle 1-vuotiailla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa, joissa tramadolia annettiin rotille ja koirille 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 syljen eritys, kouristukset ja hidastunut painonnousu. Rotat sietivät 20 mg/kg oraalisia annoksia sekä koirat 10 mg/kg oraalisia ja 20 mg/kg rektaalaisia annoksia ilman haittavaikutuksia.

Rotalla 50 mg/kg/vrk tai suurempi tramadoliannostus aiheutti toksisia vaikutuksia emolle ja lisäksi vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisillä tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä sekä emättimen ja silmien avautumisen viivästymistä. Aine ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Tramadoliannos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat toksisia vaikutuksia tiineissä kaneilla sekä luustopämuodostumia jälkeläisillä.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni K30, makrogoli 6000, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, natriumstearyylifumaraatti.

Kapseli: liivate, titaanidioksidi (E171).

Painomuste: Shellakka (E904), indigokarmiini (E132), propyleeniglykoli, ammoniakki, väkevä.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus (Al/PVC):

50 mg: 20, 100 kapselia.

100 mg: 10, 30, 100 kapselia.

Purkki (HDPE):

50 mg: 50, 100 kapselia

100 mg: 50, 100 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkkeen kanssa on otettava vähintään puoli lasillista vettä. Kapseli niellään kokonaisuena.

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

50 mg: 12729

100 mg: 12731

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.03.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05.09.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Hexal 50 mg hårda kapslar
Tramadol Hexal 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 mg: 1 kapsel innehåller 50 mg tramadolhydroklorid.
100 mg: 1 kapsel innehåller 100 mg tramadolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

50 mg: Vit, hård kapsel, märkt med GEA och GZ 50 i blått
100 mg: Vit, hård kapsel, märkt med GEA och HB 100 i blått

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svår och medelsvår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen bestäms enligt smärtintensitet och patientens individuella känslighet. Generellt ska den lägsta dosen som ger analgetisk effekt användas. Dygnsdoser om 400 mg tramadolhydroklorid får överskridas endast under exceptionella kliniska omständigheter.

Såvida inte annan dosering är motiverad ska Tramadol Hexal doseras enligt följande:

Vuxna och barn över 12 år:

Vanlig initial dos är 50–100 mg.

Vid långtidsanvändning är doseringen 50–100 mg administrerat med 6–8 timmars intervall. Fall av beroende har rapporterats i samband med användning av tramadol, som är ett analgetikum som tillhör gruppen opioider. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet.

Tramadol Hexal får under inga omständigheter användas under längre tid än vad som är absolut nödvändigt. Om långtidsbehandling av smärta med Tramadol Hexal är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad ska patientens tillstånd följas noggrant och regelbundet (och vid behov ska uppehåll i behandlingen göras) för att fastställa huruvida och i vilken omfattning fortsatt behandling behövs.

Pediatrik population

Tramadol Hexal är inte lämpligt för barn under 12 år.

Äldre personer

Dosjustering för patienter som är under 75 år och inte uppvisar klinisk lever- eller njurfunktionsnedsättning är vanligtvis inte nödvändig. Elimineringen av tramadol kan vara långsammare hos personer över 75 år. Därför måste doseringsintervallet vid behov förlängas beroende på patientens tillstånd.

Patienter med nedsatt njurfunktion/som genomgår dialys samt patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion kan elimineringen av tramadol vara långsammare. I dessa fall ska en förlängning av doseringsintervallet allvarligt övervägas utgående från patientens behov. Tramadol Hexal rekommenderas inte till patienter med svår njur- och/eller leverfunktionsnedsättning.

Administreringssätt

Kapslarna får inte delas eller tuggas utan ska sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska. Läkemedlet kan tas i samband med måltider eller på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

Tramadol ska inte ges till patienter

- som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- som uppvisar akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka
- som använder eller under de senaste 14 dagarna har använt MAO-hämmare (se avsnitt 4.5)
- som har epilepsi som inte fåtts under kontroll med behandling.

Tramadol får inte användas som substitutionsbehandling vid drogberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskild försiktighet ska iakttas vid användning av Tramadol Hexal hos patienter som uppvisar något av följande: opioidberoende, huvudskada, chocktillstånd, nedsatt medvetandegrad av okänd orsak, störningar i andningscentrum eller andningsfunktionen eller förhöjt intrakraniellt tryck.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter som är känsliga för opiater.

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, neuro-muskulära 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.

Andningsdepression och sömnrelaterade andningsstörningar

Andningsdepression är den primära risken vid opioidöverdosering (se avsnitt 4.9).

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med andningsdepression eller patienter som samtidigt får CNS-dämpande läkemedel (se avsnitt 4.5) eller om den rekommenderade dosen överskrider märkbart (se avsnitt 4.9), eftersom risken för andningsdepression inte kan uteslutas i dessa fall.

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Opioider kan också förvärra befintlig sömnapné (se avsnitt 4.8). För patienter som uppvisar CSA ska en minskning av den totala opioiddosen övervägas.

Risker relaterade till samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel:

Samtidig användning av Tramadol Hexal och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel kan medföra sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker kan sedativa läkemedel förskrivas samtidigt endast till patienter för vilka övriga behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om det fattas beslut om att förskriva Tramadol Hexal samtidigt med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen ordineras, och behandlingstiden ska vara så kort som möjlig.

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att patienterna och deras närstående informeras om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Konvulsioner har rapporterats hos några patienter som fått behandling med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan vara större om doserna av tramadolhydroklorid överskrider den rekommenderade maximala dygnsdosen (400 mg). Dessutom kan tramadol öka risken för epileptiska anfall hos patienter som använder andra läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med epilepsi eller med benägenhet för epileptiska anfall ska endast i undantagsfall få behandling med tramadol.

Tolerans samt psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långtidsanvändning. För patienter med tendenser till läkemedelsmissbruk eller läkemedelsberoende ska behandlingen med Tramadol Hexal vara kortvarig och ske under noggrann medicinsk övervakning. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol är det tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.

Tramadol är inte lämpligt som substitutionsbehandling för patienter med opioidberoende. Trots att tramadol är en opioidagonist kan läkemedlet inte användas för att förhindra abstinenssymtom orsakade av morfin.

Binjurebarkssvikt

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarkssvikt, som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarkssvikt kan inkludera till exempel kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, aptitlöshet och viktnedgång.

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 % av den ljushyade populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare är risken för biverkningar relaterade till opioidförgiftning förhöjd även vid allmänt använda doser.

Vanliga symtom på opioidförgiftning är bl.a. förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan patienten uppvisa symtom som cirkulations- eller andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödlig. En uppskattning av andelen ultrasnabba metaboliserare i olika populationer presenteras nedan:

<i>Population</i>	<i>Andel %</i>
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 %

Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol lett till sällsynta men livshotande biverkningar när det getts postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi som utförts på grund av obstruktiv sömnapné. Yttersta försiktighet ska iakttagas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring, och de ska övervakas nog med avseende på symtom på opioidförgiftning, däribland respiratorisk insufficiens.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion på grund av till exempel neuromuskulära störningar, svåra hjärtsjukdomar eller respiratoriska sjukdomar, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipla trauman eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på opioidförgiftning.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Livshotande interaktioner relaterade till funktionen i det centrala nervsystemet, andningsorganen och de kardiovaskulära organen har konstaterats hos patienter som fått MAO-hämmare inom de närmaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin. Liknande interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med Tramadol Hexal.

Samtidig administrering av Tramadol Hexal och andra CNS-dämpande läkemedel eller alkohol kan förstärka effekterna på centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8).

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel:

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Dosen och behandlingstiden vid samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Enligt farmakokinetiska studier ger administrering av cimetidin (en enzymhämmare) före eller samtidigt med administrering av Tramadol Hexal sannolikt inte upphov till kliniskt betydelsefulla interaktioner. Användning av karbamazepin (en enzyminducerare) före eller samtidigt med tramadolhydroklorid kan försvaga den analgetiska effekten och förkorta dess durationstid.

Tramadol kan orsaka kramper och förstärka den krampramkallande effekten av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotika och andra läkemedel som sänker kramptröskeln (såsom bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol).

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 ska iakttagas vid samtidig användning av tramadol och kumarinantikoagulantia (t.ex. warfarin), eftersom förhöjda INR-värden, stora blödningar och ekkymos har rapporterats hos vissa patienter.

Kända hämmare av cytokrom CYP3A4-enzymet, t.ex. ketokonazol och erytromycin, kan eventuellt hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering) och sannolikt också metabolismen av den aktiva

O-demetylerade metaboliten. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte undersökts (se avsnitt 4.8).

När den antiemetiska 5-HT₃-antagonisten ondansetron administrerades pre- och postoperativt i ett begränsat antal studier måste tramadoldosen ökas vid behandling av postoperativ smärta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I djurstudier har mycket höga doser tramadol påverkat organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Teratogena effekter har inte observerats. Tramadol passerar placenta. Data gällande användning av tramadol under graviditet är otillräckliga. Tramadol Hexal ska därför inte användas under graviditet.

Tramadol som administrerats före eller under förlossning påverkar inte livmoderns kontraktilitet. Läkemedlet kan påverka andningsfrekvensen hos nyfödda, men detta har vanligen ingen klinisk relevans. Kontinuerlig användning under graviditet kan leda till neonatala abstinenssymtom.

Amning

Cirka 0,1 % av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Om modern direkt efter förlossningen får en daglig dos på upp till 400 mg motsvarar detta att det ammade barnet får en genomsnittlig mängd tramadol på 3 % av dosen som är proportionell mot moderns vikt. Av denna anledning ska tramadol inte användas under amning, alternativt ska amningen avbrytas under tramadolbehandlingen. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen på grund av en engångsdos tramadol.

Fertilitet

Uppföljningen av biverkningar efter marknadsintroduktionen tyder inte på att tramadol har någon inverkan på fertiliteten.

I djurstudier har tramadol inte konstaterats ha någon inverkan på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när det används enligt instruktionerna kan Tramadol Hexal ge upphov till somnolens och yrsel och därmed försämra reaktionsförmågan hos personer som framför fordon eller använder maskiner. Denna effekt uppkommer i synnerhet när läkemedlet används i kombination med andra psykotropa ämnen, särskilt alkohol.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenserna har definierats 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: förändrad aptit

Ingen känd frekvens: hypoglykemi.

Psykiska störningar

Sällsynta: hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium och mardrömmar. Psykiska biverkningar kan förekomma efter intag av tramadol. Deras svårighetsgrad och art varierar från individ till individ (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa biverkningar innefattar förändrad sinnesstämning (vanligen eufori, ibland dysfoni), förändringar i aktivitet (vanligen minskad, ibland ökad) samt förändringar i kognition och sensorisk kapacitet (t.ex. förändringar i förmågan att fatta beslut, störningar i uppfattningsförmågan). Läkemedelsberoende kan uppkomma, och det kan ge upphov till följande abstinenssymtom, som påminner om dem som förekommer i samband med opiatavvänjning: agitation, ångest, nervositet, insomni, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala symtom. Andra mycket sällsynta abstinenssymtom relaterade till utsättning av tramadol är: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus och avvikande CNS-symtom (t.ex. konfusion, vanföreställningar, depersonalisation, derealisation, paranoia).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: yrsel

Vanliga: huvudvärk, dåsighet

Sällsynta: parestesier, tremor, konvulsioner, ofrivilliga muskelkramper, avvikande koordination, synkope, talstörningar

Ingen känd frekvens: sömnapné, serotonergt syndrom.

Kramper förekommer efter större doser tramadol eller vid samtidig användning av andra läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Ögon

Sällsynta: mios, dimsyn, mydriasis.

Hjärtat

Mindre vanliga: påverkan på regleringen av blodcirkulationen (palpitation, takykardi). Dessa biverkningar kan förekomma särskilt vid intravenös administrering samt hos patienter som utsätts för fysisk belastning.

Sällsynta: bradykardi.

Blodkärl

Mindre vanliga: påverkan på regleringen av blodcirkulationen (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa biverkningar kan förekomma särskilt vid intravenös administrering samt hos patienter som utsätts för fysisk belastning.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: andningsdepression, dyspné

Om de rekommenderade doserna överskrider märkbart och andra CNS-dämpande substanser administreras samtidigt (se avsnitt 4.5) finns risk för andningsdepression.

Ingen känd frekvens: hicka

Astmaexacerbation har rapporterats, men ett orsakssamband har inte kunnat påvisas.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: förstoppning, muntorrhet, kräkningar

Mindre vanliga: kväljningar, gastrointestinala besvär (tryckkänsla, svullnad), diarré.

Lever och gallvägar

Förhöjning av leverenzymvärden har rapporterats i enstaka fall i samband med terapeutiskt bruk av tramadol.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: svettningar

Mindre vanliga: hudreaktioner (t.ex. pruritus, utslag, urtikaria).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: myasteni.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: urineringsstörningar (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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtomen på tramadolförgiftning är i princip liknande de som är typiska för andra centralverkande analgetika (opioider). Dessa är i synnerhet mios, kräkningar, synkope, medvetanderubbningar (även koma), konvulsioner och andningsdepression (även andningsstillestånd). Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Behandling

Allmänna akutåtgärder ska tillämpas. Luftvägarna ska hållas öppna (aspiration!) och andningen och cirkulationen stödjande utgående från symtomen. Andningsdepression kan behandlas med naloxon. Naloxon hade ingen effekt på kramper i djurstudier. Vid krampanfall ska patienten ges diazepam intravenöst.

Vid fall av förgiftning med orala beredningar rekommenderas dekontaminering av magtarmkanalen med medicinskt kol eller ventrikelsköljning endast om det gått högst 2 timmar efter intaget av tramadol. Dekontaminering av magtarmkanalen i ett senare skede kan vara till nytta i fall av förgiftning med exceptionellt stora mängder läkemedel eller en långverkande beredningsform.

Tramadol elimineras endast i minimal omfattning från serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart dessa metoder för avgiftning vid akut förgiftning med Tramadol Hexal.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga opioider, ATC-kod N02AX02.

Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren μ -, δ - och κ -receptoragonist som har störst affinitet till μ -receptorn. Tramadol verkar analgetiskt också genom att hämma det neuronala återupptaget av noradrenalin och öka frisättningen av serotonin.

Tramadol har en hostdämpande effekt. I motsats till morfin har analgetiska doser av tramadol inom ett brett dosintervall ingen andningsdämpande effekt. Inte heller påverkas den gastrointestinala motiliteten. Effekterna på det kardiovaskulära systemet är vanligen ringa. Tramadols potens har rapporterats vara 1/10 (en tiondel) till 1/6 (en sjättedel) av morfinets potens.

Pediatrisk population

Effekterna av enteralt och parenteralt administrerat tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2 000 pediatriska patienter, från nyfödda till 17-åringar. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter operation (huvudsakligen bukkirurgi), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauman samt andra smärttillstånd som sannolikt krävde smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldoser på upp till 2 mg/kg eller upprepade doser på upp till 8 mg/kg per dygn (maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre än för placebo och bättre än eller jämförbar med effekten av paracetamol, nalbufin, petidin eller låga doser av morfin. Studierna bekräftade effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatriska patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Över 90 % av en dos Tramadol Hexal absorberas efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten ligger på omkring 70 %, och den påverkas inte av samtidigt intag av föda. Skillnaden mellan den absorberade mängden tramadol och mängden oförändrat tramadol i plasma beror sannolikt på den låga första passagemetabolismen. Av en oral dos metaboliseras högst 30 % genom förstapassagemetabolism.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l) och en bindningsgrad till plasmaproteiner på omkring 20 %.

Maximal plasmakoncentration (141 ± 40 ng/ml) uppnås 4,9 timmar efter en dos Tramadol Hexal på 100 mg. Med Tramadol Hexal 200 mg uppnås motsvarande koncentration (260 ± 62 ng/ml) efter 4,8 timmar.

Tramadol passerar blod-hjärnbarriären och placenta. Tramadol och dess O-desmetylm metabolit utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölk (0,1 % respektive 0,02 % av den givna dosen).

Eliminationshalveringstiden för tramadol, $t_{1/2,B}$, är cirka 6 timmar oberoende av administreringsättet. Hos patienter äldre än 75 år kan halveringstiden vara omkring 1,4 gånger längre.

Hos människa metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt glukuronkonjugering av O-demetyleringsprodukterna. Av metaboliterna är endast O-desmetyltramadol farmakologiskt aktiv. Mängden av de andra metaboliterna varierar betydligt från person till person. Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurstudier har visat att O-desmetyltramadol är 2–4 gånger mer potent än tramadol. Dess halveringstid är 7,9 timmar (variationsintervall 5,4–9,6 timmar; 6 friska frivilliga), d.v.s. ungefär densamma som för tramadol.

Hämning av isoenzymerna CYP3A4 och/eller CYP2D6, vilka svarar för metabolismen av tramadol, kan påverka plasmakoncentrationerna av tramadol eller dess aktiva metaboliter.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan enbart via njurarna. Av den totala aktiviteten av en radioaktiv dos utsöndras 90 % med urinen. Vid nedsatt lever- eller njurfunktion kan halveringstiden för tramadol förlängas något. Hos patienter med levercirros har eliminationshalveringstider på $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) respektive $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol) uppmätts; i ett extremt fall var de motsvarande värdena 22,3 timmar respektive 36 timmar. Motsvarande medelvärden vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 5 ml/min) var $11 \pm 3,2$ timmar respektive $16,9 \pm 3$ timmar samt i extremfallet 19,5 timmar respektive 43,2 timmar.

Tramadols farmakokinetik är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Förhållandet mellan tramadols analgetiska effekt och dess plasmakoncentration är dosberoende men varierar avsevärt mellan olika individer. Effekt uppnås vanligen vid en koncentration om 100–300 ng/ml.

Pediatrisk population

När tramadol gavs oralt i engångsdoser och upprepade doser konstaterades att farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol hos provningsdeltagare i åldern 1–16 år generellt motsvarade den hos vuxna, när dosen justerades enligt kroppsvikt. Däremot fanns det större variationer i farmakokinetiken mellan olika individer i gruppen barn ≤ 8 år.

Farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol har studerats hos barn under 1 år, men den har inte karakteriserats fullständigt. Data 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 vuxna uppnås sannolikt vid cirka 1 års ålder. Outvecklade glukuronideringsmekanismer och omogen njurfunktion kan också resultera i en långsam eliminering samt ackumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier där tramadol gavs peroralt och parenteralt till råttor och hundar i 6–26 veckor samt peroralt till hundar i 12 månader observerades inga hematologiska, klinisk-kemiska eller histologiska förändringar relaterade till tramadolexponeringen hos djuren. Effekter på det centrala nervsystemet, vilka observerades endast vid doser som avsevärt överskrider det terapeutiska dosintervallet, var rastlöshet, ökad salivation, kramper och långsammare viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser på 20 mg/kg respektive 10 mg/kg och hundar rektala doser på 20 mg/kg utan biverkningar.

Hos råttor orsakade tramadolexponering på ≥ 50 mg/kg/dag toxiska effekter hos moderdjuren samt ökade dödligheten hos nyfödda ungar. Hos avkomman orsakade tramadol benbildningsrubbnings- och fördröjd öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar och honor påverkades inte. Tramaldoser på ≥ 125 mg/kg orsakade toxiska effekter hos dräktiga kaniner samt missbildningar i skelettet hos avkomman.

Vissa *in vitro*-studier har visat på mutagena effekter av tramadol. Motsvarande effekter har inte observerats i *in vivo*-studier. Baserat på hittills insamlade data kan tramadol klassificeras som ett icke-mutagent ämne.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss. I studien på råttor observerades inga tecken på ökad tumörförekomst relaterad till tramadolexponering. Bland möss ökade incidensen av hepatocellulära adenom hos handjur (en dosberoende, statistiskt icke-signifikant ökning vid doser om ≥ 15 mg/kg), och hos honor ökade incidensen av lungtumörer vid alla dosnivåer (en statistiskt signifikant men inte dosberoende ökning).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Potatisstärkelse, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), povidon K30, makrogol 6000, kalciumvätefosfatdihydrat, natriumstearylfumarat.

Kapselhölje: gelatin, titandioxid (E171).

Trycksvärta: shellack (E904), indigokarmin (E132) propylenglykol, koncentrerad ammoniak.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistor (Al/PVC):

50 mg: 20, 100 kapslar

100 mg: 10, 30, 100 kapslar.

Burk (HDPE):

50 mg: 50, 100 kapslar

100 mg: 50, 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet ska tas med minst ett halvt glas vatten. Kapslarna ska sväljas hela.

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

50 mg: 12729

100 mg: 12731

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.03.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 05.09.2003

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.09.2021