

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: tramadolihydrokloridi

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällystetty tabletti, johon on painettu valmistajan logo toiselle puolelle.

50 mg tabletti: väriltään vaaleankeltainen, merkintä T0 toisella puolella.

100 mg tabletti: väriltään valkoinen, merkintä T1 toisella puolella.

150 mg tabletti: väriltään vaalean oranssinvärinen, merkintä T2 toisella puolella.

200 mg tabletti: väriltään hieman ruskehtavan oranssinvärinen, merkintä T3 toisella puolella.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vaikean ja keskivaikean kivun hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

#### *Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret*

Aloitusannos on tavallisesti 50–100 mg tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa, aamulla ja

illalla. Jos tämä annos ei tuo riittävästi kivun lievitystä, voidaan annosta nostaa 150 mg:aan tai 200 mg:aan tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa Ks. Kohta 5.1.

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

#### *Pediatriset potilaat*

Tramal retard ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

#### *Iäkkäät henkilöt*

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

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat/dialyysihoitoa saavat ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tramadolia ei pidä antaa potilaille

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

Tramadolia ei saa käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

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

Jos potilaalle päätetään määrätä Tramal retardia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on

käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

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

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

#### *Uneen liittyvät hengityshäiriöt*

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

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

#### 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 mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä sen mukaan, miten vakavia oireet ovat. Serotonergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti.

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

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

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

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

#### **CYP2D6-metabolia**

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

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

### **Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla**

Julkaistussa kirjallisuudessa on raportoitu, että obstruktiivisen uniapnean takia tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tramadolia lapsille leikkauksen jälkeiseen kivunlievitykseen, ja heitä on seurattava tarkoin opioidimyrkytyksen oireiden, kuten hengitysvajauksen, varalta.

### **Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt**

Tramadolin käyttöä ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta saattaa olla heikentynyt esimerkiksi neuromuskulaaristen häiriöiden, vaikeiden sydän- tai hengityselinsairauksien, ylähengitystie- tai keuhkoinfektioiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Nämä tekijät saattavat pahentaa opioidimyrkytyksen oireita.

### Lisämunuaisen vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat toisinaan aiheuttaa korjautuvaa lisämunuaisen vajaatoimintaa, mikä vaatii seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Akuutin tai kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita voivat olla esim. voimakas vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu, matala verenpaine, voimakas väsymys, ruokahalun heikkeneminen ja laihtuminen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

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

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Tramal retardin annostusta ja samanaikaisen hoidon kesto on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

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

Tramadoli voi saada aikaan kouristuksia ja voimistaa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien

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

Tramadolin samanaikainen käyttö serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja adrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), MAO:n estäjien (ks. kohta 4.3), trisyklisten masennuslääkkeiden ja mirtatsapiinin, kanssa saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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

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

Antiemeetti 5-HT<sub>3</sub> antagonistin ondansetronin pre- ja postoperatiivinen käyttö on lisännyt tramadolín tarvetta postoperatiivista kipua sairastavilla potilailla rajoitetussa määrässä tutkimuksia.

#### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

Eläinkokeissa tramadolín ei todettu vaikuttaneen hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## 4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintyvyyksiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000 - < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

### *Immuunijärjestelmä*

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

### *Sydän*

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

Harvinaiset: bradykardia.

### *Tutkimukset*

Harvinaiset: verenpaineen nousu

### *Verisuonisto*

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

### *Hermosto*

Hyvin yleiset: huimaus.

Yleiset: päänsärky, tokkuraisuus.

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

Tuntematon: Serotoniinioireyhtymä

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

### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Harvinaiset: ruokahalun muutokset.

Tuntematon: hypoglykemia

### *Psyykkiset häiriöt*

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

### *Silmät*

Harvinaiset: mioosi, näön hämärtyminen, mydriaasi.

### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Harvinaiset: hengityslama, dyspnea.

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

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

Tuntematon: Hikka

### *Ruuansulatuselimistö*

Hyvin yleiset: pahoinvointi.

Yleiset: ummetus, suun kuivuminen, oksentelu.

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

### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Yleiset: hikoilu.

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

### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Harvinaiset: lihasheikkous.

### *Maksa ja sappi*

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

### *Munuaiset ja virtsatiet*

Harvinaiset: virtsaamisen häiriöt (virtsaamisvaikeus ja virtsaumpi).

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Yleiset: väsymys.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

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

Myös serotoniini-oireyhtymää on raportoitu.

### *Hoito*

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

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

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen Tramal retard -valmisteen aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio ei riitä detoksifikaatiohoidoksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut opioidit, ATC-koodi N02AX02.

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas  $\mu$ -,  $\delta$ - ja  $\kappa$ -reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti  $\mu$ -reseptoriin. Tramadoli vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin eritystä.

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

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolien vaikutusta yli 2000-lla pediatrisella potilaalla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 17 ikävuoteen. Tutkimuksissa hoidettiin seuraavista syistä aiheutunutta kipua: leikkauksen jälkeinen kipu (lähinnä vatsakipu), kirurgisen hampaanpoiston aiheuttama kipu, murtumien, palovammojen ja 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), tramadolien todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadolien tehon. Tramadolien turvallisuusprofiili oli samanlainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

### 5.2 Farmakokineetiikka

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

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

Huippupitoisuus plasmassa ( $141 \pm 40$  ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua Tramal retard 100 mg -



annoksesta. Tramal retard 200 mg -valmisteella vastaava pitoisuus ( $260 \pm 62$  ng/ml) saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

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

Tramadolin eliminaation puoliaika,  $t_{1/2,\beta}$ , 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-demetyylaatiosta sekä O-demetyylaatiotuotteiden glukuronikonjugaatiosta. Metaboliiteista ainoastaan O-demetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen. Toistaiseksi virtsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-demetyylitramadoli on vaikutukseltaan 2 - 4 kertaa voimakkaampi kuin tramadoli. Sen puoliintumisaika on 7,9 h (vaihteluväli 5,4 - 9,6 h; 6 tervettä vapaaehtoista) ja on suunnilleen sama kuin tramadolin.

Tramadolin biotransformaatiosta vastaavien isoenzymien CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien esto voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyy virtsan mukana. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa hieman pidentää tramadolin puoliintumisaikaa. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliajoiksi on saatu  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadoli) ja  $18,5 \pm 9,4$  h (O-demetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 h ja 36 h. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma  $<5$  ml/min) vastaavat keskiarvot olivat  $11 \pm 3,2$  h ja  $16,9 \pm 3$  h sekä äärimmäiset arvot 19,5 h ja 43,2 h.

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

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

### Pediatriset potilaat

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

Tramadolin ja O-demetyylitramadolin farmakokinetiikkaa on tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla, mutta sitä ei ole täysin luonnehdittu. Tutkimukset, joissa on ollut mukana tämän ikäisiä koehenkilöitä, osoittavat, että O-demetyylitramadolin muodostumisnopeus CYP2D6-entsyymin kautta kasvaa vastasyntyneillä koko ajan, ja CYP2D6-entsyymin aktiivisuuden odotetaan saavuttavan aikuista vastaavan tason noin 1 vuoden ikään mennessä. Lisäksi kehittymätön glukuronidaatiojärjestelmä ja kehittymätön munuaisten toiminta saattavat johtaa O-demetyylitramadolin hitaaseen eliminaatioon ja kertymiseen alle 1-vuotiailla lapsilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tramadolia suun kautta ja parenteraalisesti 6 - 26 viikon ajan sekä koirille suun kautta 12 kuukauden ajan, koe-eläimissä ei todettu tramadoli-altistukseen liittyviä hematologisia, kliinisiä-kemiallisia eikä histologisia muutoksia. Keskushermostovaikutuksia, joita todettiin ainoastaan suurilla, terapeuttisen annosalueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljen erityminen, kouristukset ja hidastunut painon lisäys. Rotat sietivät ilman haittavaikutuksia oraalisia 20 mg:n annoksia sekä koirat oraalisia 10 mg:n ja rektaalisia 20 mg:n annoksia painokiloa kohti.

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tramal retard 50 mg depottabletti:

Tabletin ydin:

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

Tabletin päällyste:

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

Tramal retard 100 mg depottabletti:

Tabletin ydin:

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

Tabletin päällyste:

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

Tramal retard 150 mg depottabletti:

Tabletin ydin:

- mikrokiteinen selluloosa
- hypromelloosi 100 000 mPa·s
- magnesiumstearaatti

- kolloidinen vedetön piidioksidi.

Tabletin päällyste:

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

Tramal retard 200 mg depottabletti:

Tabletin ydin:

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

Tabletin päällyste:

- hypromelloosi 6 mPa·s
- laktoosimonohydraatti
- makrogoli 6000
- propyleeniglykoli
- talkki
- titaanidioksidi (E 171)
- kinoliinikeltainen (E 104)
- punainen rautaoksidi (E 172)
- ruskea rautaoksidi (E172)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

*Tramal retard 50 mg -depottabletit:*

3 vuotta.

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

5 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Perforoitu, yksittäispakattu alumiini/polypropeeni- tai alumiini/PVC/PVDC -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1, 150x1 ((10x1)x15) depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6  
D-52078 Aachen  
Saksa

Grünenthal GmbH  
52099 Aachen  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg depottabl.: 22364  
100 mg depottabl.:12497  
150 mg depottabl.: 12498  
200 mg depottabl.: 12499

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.03.1997  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2001

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.01.2024

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramal retard 50 mg depottabletter  
Tramal retard 100 mg depottabletter  
Tramal retard 150 mg depottabletter  
Tramal retard 200 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: tramadolhydroklorid

Tramal retard 50 mg depottabletter: 1 depottablett innehåller 50 mg tramadolhydroklorid  
Tramal retard 100 mg depottabletter: 1 depottablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid  
Tramal retard 150 mg depottabletter: 1 depottablett innehåller 150 mg tramadolhydroklorid  
Tramal retard 200 mg depottabletter: 1 depottablett innehåller 200 mg tramadolhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 2,5 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Depottabletterna är runda, bikonvexa och filmdragerade, märkta med tillverkarens logotyp på den ena sidan.

50 mg depottablett: gulvit, märkt T0 på den andra sidan

100 mg depottablett: vit, märkt T1 på den andra sidan

150 mg depottablett: svagt orange, märkt T2 på den andra sidan

200 mg depottablett: svagt brun-orange, märkt T3 på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosen skall anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos den enskilda patienten. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. Dagsdoser om 400 mg tramadolhydroklorid bör inte överskridas annat än under speciella kliniska omständigheter.

Såvida inte annat föreskrivs skall Tramal retard administreras på följande sätt:

#### *Vuxna och barn över 12 år*

Vanlig startdos är 50–100 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen, morgon och kväll. Om smärtlindringen är otillräcklig kan dosen ökas till 150 mg eller 200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

Tramal retard får under inga förhållanden användas under längre tid än absolut nödvändigt. Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling med Tramal retard skall noggrann och regelbunden övervakning ske (vid behov med avbrott i behandlingen) för att fastställa huruvida och i vilken omfattning ytterligare behandling krävs.

#### *Pediatrik population*

Tramal retard är inte lämpligt för barn under 12 år.

#### *Äldre personer*

Vanligen behövs ingen anpassning av dosen för patienter upp till 75 år utan kliniskt fastställd nedsatt lever- eller njurfunktion. Hos personer över 75 år kan eliminationstiden vara förlängd. Därför skall doseringsintervallen, om så erfordras, utökas i enlighet med patientens behov.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion/dialys och leverinsufficiens*

För patienter med nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens kan eliminationen förlängas. För dessa patienter bör, om så erfordras, en förlängning av doseringsintervallen övervägas noga i enlighet med patienternas behov. Tramal retard rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

#### Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas hela - oberoende av måltider - med tillräcklig mängd vätska och får inte delas eller tuggas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Tramal retard är kontraindicerat

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1),
- i samband med akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka,
- till patienter som får monoaminooxidashämmare (MAO), eller som tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5),
- hos patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling,

Tramadol ska inte användas vid narkotikaavvänjning.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Tramal retard ska endast användas med särskild försiktighet vid behandling av opioidberoende patienter, liksom av patienter med skallskador, i chocktillstånd, med nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, med skador på andningscentrum eller andningsfunktionen samt med förhöjt intrakraniellt tryck.

Tramal retard skall användas med försiktighet på patienter som är känsliga för opiater.

Samtidig användning av Tramal retard 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 Tramal retard samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos av Tramal retard användas och den samtidiga behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna 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).

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med andningsdepression, samt vid samtidig administrering av CNS-depressiva läkemedel (se avsnitt 4.5), eller om den rekommenderade dosen kraftigt överskrider (se avsnitt 4.9), då risken för andningsdepression inte kan uteslutas i dessa situationer.

#### *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.

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramaldoserna överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg). Dessutom kan tramadolhydroklorid öka risken för kramper hos patienter, som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med epilepsi eller patienter med kramphenägenhet skall endast i undantagsfall behandlas med tramadol.

#### Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som får tramadol i kombination med andra serotonerga medel eller tramadol ensamt (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar. Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. På patienter med tendenser till drogmissbruk eller beroende skall Tramal retard enbart administreras under kortare perioder och noggrann medicinsk övervakning.

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

Tramadol är inte lämpligt som ersättningsmedel vid opioidberoende. Trots att tramadol är en opioidagonist kan inte abstinenssymtom av morfin undertryckas.

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

#### **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:

<b>Population</b>	<b>Prevalens %</b>
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 %

### **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.

### 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.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Tramal retard skall inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Vid premedicinering med MAO-hämmare inom de närmaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin, har livshotande interaktioner observerats i det centrala nervsystemet samt i andningsfunktionen och den kardiovaskulära funktionen. Samma interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med Tramal retard.

Samtidig administrering av Tramal retard och andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8).

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

Resultaten från farmakokinetiska studier har hittills visat, att samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare) sannolikt inte ger upphov till kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan reducera den smärtlindrande effekten och korta ned durationstiden.

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

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

Försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling med tramadol och kumarinderivat (t.ex. warfarin) pga rapporter om förhöjt INR med större blödning och ekkymos hos vissa patienter.



Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4 t ex ketokonazol och erytromycin skulle kunna hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering), liksom förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte utretts (se avsnitt 4.8).

I ett begränsat antal pre- och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT<sub>3</sub> antagonisten ondansetron ökat behovet av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade påverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Teratogena effekter sågs inte. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Tramal retard bör därför inte användas av gravida kvinnor.

### Amning

Tramadol - administrerat före eller under förlossningen - påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Tramadol kan ge upphov till förändringar i andningsfrekvensen hos nyfödda. Dessa är vanligen inte kliniskt relevanta. Kronisk användning under graviditet kan leda till neonatala abstinenssymtom. Cirka 0,1 % av moderns tramadoldos 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 % 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 marknadsföring tyder inte på att tramadol har någon påverkan på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan av tramadol på fertiliteten.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även vid normal dosering kan Tramal retard ge upphov till sömnhet och yrsel, varför reaktionsförmågan kan försämrats. Detta bör beaktas vid t ex bilkörning och handhavande av maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol.

## 4.8 Biverkningar

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

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga:	≥ 1/10
Vanliga:	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga:	≥ 1/1000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 1/10 000, < 1/1000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

### *Immunsystemet*

Sällsynta: allergiska reaktioner (t ex andnöd, bronkospasmer, väsljud, angioneurotiskt ödem) och anafylaktisk chock.

### *Hjärtat*

Mindre vanliga: kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning.

Sällsynta: bradykardi.

### *Undersökningar*

Sällsynta: förhöjt blodtryck.

### *Blodkärl*

Mindre vanliga: kardiovaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning.

### *Centrala och perifera nervsystemet:*

Mycket vanliga: yrsel

Vanliga: huvudvärk, dåsighet

Sällsynta: parestesier, tremor, kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope, talsvårigheter.

Ingen känd frekvens: Serotonergt syndrom

Kramper inträffade huvudsakligen efter höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.4 samt 4.5).

### *Metabolism och nutrition:*

Sällsynta: aptitförändringar

Ingen känd frekvens: hypoglykemi.

### *Psykiska störningar:*

Sällsynta: hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium, oro och mardrömmar. Psykiska biverkningar kan förekomma efter administrering av Tramadol retard. Dessa varierar från individ till individ med avseende på svårighetsgrad och art (beroende på personlighet och behandlingstid). Här kan nämnas förändringar av sinnesstämning (vanligen euforiskt humör, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning, ibland ökning) och förändringar av kognitiv och sensorisk kapacitet (t ex förmåga att fatta beslut, uppfattningsförmåga). Tramadol kan ge upphov till beroende. Symtom på abstinensbesvär, liknande de som förekommer i samband med opiatavvänjning, kan visa sig på följande sätt: upphetsning, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och gastrointestinala rubbningar. Andra symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).

### *Ögon:*

Sällsynta: mios, dimsyn, mydriasis

### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Sällsynta: andningsdepression, dyspné.

Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5) finns risk för andningsdepression.

Förvärrad astma har rapporterats, men ett orsakssamband har inte fastställts.

Ingen känd frekvens: Hicka

### *Magtarmkanalen*

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: förstoppning, muntorrhet, kräkningar

Mindre vanliga: kväljningar, gastrointestinalt obehag (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré.

*Hud och subkutan vävnad:*

Vanliga: hyperhidros

Mindre vanliga: hudreaktioner (t ex klåda, hudutslag och nässelutslag)

*Muskuloskeletala systemet:*

Sällsynta: motorisk svaghet

*Lever- och gallvägar:*

Enstaka fall av leverenzymstegring i blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol.

*Njurar och urinvägar:*

Sällsynta: blåstömningsrubbningar (dysuri och urinretention).

*Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället*

Vanliga: trötthet.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom*

I princip kan vid tramadolförgiftning liknande symptom som för andra centralverkande analgetiska medel (opioider) förväntas. Bland dessa i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, medvetanderubbningar/koma, konvulsioner och andningsbesvär/ andningsstillestånd. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

### *Behandling*

Akutåtgärder skall, beroende på symtomen, vidtas för att hålla fria luftvägar (aspiration!), upprätthålla andningen och cirkulationen. Antidot mot andningsdepression är naloxon. Naloxon hade ingen effekt på konvulsioner vid djurförsök. I sådana fall skall diazepam ges intravenöst.

Vid förgiftning med perorala formuleringar rekommenderas dekontaminering med aktivt kol eller magsköljning inom 2 timmar efter intag av tramadol. Tömning av mag-tarmkanalen vid en senare tidpunkt kan vara till nytta vid förgiftning med avsevärda stora kvantiteter eller med depotformuleringar.

Tramadol 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 av Tramal retard.

## 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 agonist till my-, delta- och kappa-opioidreceptorer med högre affinitet för my-receptorn. Andra mekanismer, som bidrar till den smärtlindrande effekten är inhibering av neuronalt återupptag av noradrenalin och förhöjning av serotoninfrisättning.

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol inom ett brett terapeutiskt fönster ingen andningshämmande effekt. Inte heller påverkas gastrointestinala peristaltiken. Effekterna på det kardiovaskulära systemet tenderar att vara ringa. Tramadols potens uppges vara 1/10 (en tiondel) till 1/6 (en sjättedel) 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**

Över 90 % av Tramal retard absorberas efter peroral administrering. Den absoluta biotillgängligheten ligger på omkring 70 %, och är oberoende av samtidigt intag av föda.

Skillnaden mellan absorberat och tillgängligt icke-metaboliserat tramadol beror antagligen på den låga första passage-effekten. Efter oral administrering är första passage-effekten maximalt 30 %.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ( $V_{\text{delta, beta}}=203\pm 40$  l) och en plasmaproteinbindning på omkring 20 %.

Efter administrering av Tramal retard 100 mg uppnås maximala plasmakoncentrationer på  $141\pm 40$  ng/ml efter 4,9 timmar; efter administrering av Tramal retard 200 mg uppnås maximala plasmakoncentrationer på  $260\pm 62$  ng/ml efter 4,8 timmar.

Tramadol passerar över blod-hjärn-barriären och över placenta. Mycket små mängder av substansen och dess O-desmetylderivat påträffas i bröstmjölk (0,1 % resp 0,02 % av den givna dosen).

Halveringstiden för elimination är ungefär sex timmar oberoende av administrerings sätt. Hos patienter som är äldre än 75 år kan halveringstiden vara ca 1,4 ggr längre.

I människa metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt konjugering av O-demetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktiv. Det är stora interindividuelle skillnader i bildad mängd av övriga metaboliter. Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurförsök har visat, att O-desmetyltramadol är 2–4 gånger mer potent än modersubstansen. Dess halveringstid (sex friska frivilliga försökspersoner) ligger på 7,9 timmar (inom området 5,4–9,6 timmar) och är ungefär densamma som för tramadol.

Hämning av en eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6 som ingår i tramadols metabolism kan påverka koncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit i plasma.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Den kumulativa utsöndringen via urinen utgör 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- eller njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirrhos har halveringstider om  $13,3 \pm 4,9$  timmar (tramadol) och  $18,5 \pm 9,4$  timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 resp 36 timmar, observerats. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance  $< 5$  ml/min) var värdena  $11 \pm 3,2$  timmar och  $16,9 \pm 3$  timmar, i ett extremfall 19,5 resp 43,2 timmar.

Kinetiken är linjär inom det terapeutiska doseringsområdet.

Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den smärtlindrande effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. Effekt nås vanligen vid en serumkoncentration på 100–300 ng/ml.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol efter enkeldos eller upprepad oral dosering till patienter från 1 till 16 år var generellt sätt 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**

Efter upprepad peroral och parenteral administrering av tramadol under 6–26 veckor på råttor och hundar och peroral administrering under 12 månader på hundar visade hematologiska, klinisk-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på några substansrelaterade förändringar. CNS-manifestationer uppstod bara efter höga doser, avsevärt över de terapeutiska: rastlöshet, ökad salivation, kramper och minskad viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser om 20 resp 10 mg/kg kroppsvikt och hundar rektala doser om 20 mg/kg kroppsvikt utan några reaktioner.

I råttor gav tramadoldoseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbnings- och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar och honor påverkades inte. Hos kaniner erhöles toxiska effekter i honor från 125 mg/kg och uppåt samt skelettförändringar hos avkomman.

Vissa *in vitro*-testsystem visade på mutagena effekter. *In vivo*-studier visade inte några sådana effekter. Enligt hittills insamlade kunskaper kan tramadol klassificeras som icke-mutagent.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss. Råttstudien visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörförekomsten. I studien med möss fanns en ökad förekomst av levercellsadenom hos handjur (en dosberoende, icke-signifikant ökning från 15 mg/kg och uppåt) och en ökning av lungtumörer hos honor i alla doseringsgrupper (signifikant men inte dosberoende).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tramal retard 50 mg depottabletter:

Tablettkärna:

- mikrokristallin cellulosa
- hypromellos 100 000 mPa
- magnesiumstearat
- kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering:

- hypromellos 6 mPa
- laktosmonohydrat
- makrogol 6000
- propenglykol
- talk
- titandioxid (E171)
- gul järnoxid (E172)

Tramal retard 100 mg depottabletter

Tablettkärna:

- mikrokristallin cellulosa
- hypromellos 100 000 mPa
- magnesiumstearat
- kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering:

- hypromellos 6 mPa
- laktosmonohydrat
- macrogol 6000
- propenglykol
- talk
- titandioxid (E171).

Tramal retard 150 mg depottabletter

Tablettkärna:

- mikrokristallin cellulosa
- hypromellos 100 000 mPa
- magnesiumstearat
- kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering:

- hypromellos 6 mPa
- laktosmonohydrat
- macrogol 6000
- propenglykol
- talk
- titandioxid (E171)
- kinolingult (E104)
- röd järnoxid (E172)

Tramal retard 200 mg depottabletter

Tablettkärna:

- mikrokristallin cellulosa
- hypromellos 100 000 mPa
- magnesiumstearat
- kolloidal vattenfri kisel

Filmdragering:

- hypromellos 6 mPa
- laktosmonohydrat
- macrogol 6000
- propenglykol
- talk
- titandioxid (E171)
- kinolingult (E 104)
- röd järnoxid (E172)
- brun järnoxid (E172).

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

Tramal retard 50 mg depottabletter  
3 år

Tramal retard 100 mg, 150 mg och 200 mg depottabletter  
5 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsbetingelser.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/polypropen eller aluminium/PVC/PVDC blister.  
Förpackningar om 10, 20, 30, 50, 60, 100, 150 (10x15) depottabletter.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Förpackningar om 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 100x1, 150x1 ((10x1)x15) depottabletter i aluminium/polypropen eller aluminium/PVC/PVDC perforerade endosblister.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7.0 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6  
D-52078 Aachen  
Tyskland

Grünenthal GmbH  
52099 Aachen  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50 mg depottabl.: 22364

100 mg depottabl.:12497

150 mg depottabl.: 12498

200 mg depottabl.: 12499

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.03 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2001

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

25.01.2024