

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Retard Sandoz 150 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 150 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Tramadol Retard Sandoz 150 mg depottabletit ovat luonnonvalkoisia kapselinmuotoisia tabletteja.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean ja keskivaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuherkkyyden mukaan. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos. Ainoastaan poikkeuksellisissa hoitotilanteissa voidaan antaa yli 400 mg tramadolihydrokloridia vuorokaudessa. Ellei toisin määrätä, Tramadol Retard Sandoz -depottablettien annostus on seuraava:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aloitusannos on tavallisesti 100 mg tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa, aamulla ja illalla. Annosväli ei saa olla alle 8 tuntia.

Jos kivunlievitys ei ole riittävä tällä annoksella, voidaan annosta nostaa seuraavasti:

150 mg tramadolihydrokloridia 2 kertaa vuorokaudessa tai

200 mg tramadolihydrokloridia 2 kertaa vuorokaudessa.

Tramadolihydrokloridia ei tule missään olosuhteissa käyttää kauemmin kuin on ehdottomasti välttämätöntä.

Mikäli sairauden luonne ja vaikeusaste edellyttävät kivun pitkäaikaishoitoa tramadolilla, potilaan tilannetta on huolellisesti ja säännöllisesti seurattava (ja mahdollisesti pidettävä hoitotaukoja) hoidon jatkamisen tarpeen selvittämiseksi.

Pediatriset potilaat

Tramadolihydrokloridi ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolin eliminaatio on hidastunut. Näiden potilaiden osalta annosvälin pidentämistä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti. Jos potilaalla on vaikea munuaisten ja/tai vaikea maksan vajaatoiminta, tramadolihydrokloridia ei suositella.

Suosittelut annokset ovat ohjeellisia.

Antotapa

Tramadol Retard Sandoz -depottabletit niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kera, eikä niitä saa jakaa eikä purra. Lääke voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

4.3 Vasta-aiheet

Tramadol Retard Sandoz on vasta-aiheinen

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadol Retard Sandoz -valmistetta saa käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen

- jos potilaalla on opioidiriippuvuus
- jos potilaalla on pään vamma, sokki tai tuntemattomasta syystä alentunut tajunnan taso
- jos potilaalla on hengityskeskusten tai hengitystoiminnan häiriö
- jos potilaalla on kohonnut aivopaine.

Opiateille herkillä potilailla tramadolihydrokloridia saa käyttää vain varoen.

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.

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

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

Tramadolin käyttö samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkevalmisteiden kanssa voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi valmistetta saa määrätä samanaikaisesti tällaisten sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa vain, jos kyseiselle potilaalle ei ole muita mahdollisia hoitovaihtoehtoja. Jos tramadolia päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkevalmisteiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt.

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

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

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

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 sivuvaikutusten kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vaikeissa tapauksissa potilas voi oirehtia verenkierron tai hengityksen lamaantumista, joka voi uhata henkeä ja erittäin harvoin johtaa kuolemaan.

Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu alla:

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

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat toisinaan aiheuttaa palautuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Akuutin tai kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita voivat olla esim. kova vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu, matala verenpaine, äärimmäinen väsymys, ruokahaluttomuus ja laihtuminen.

Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla

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

Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt

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

Suositusannoksia käytettäessä tramadolia saavilla potilailla on ilmoitettu kouristuskohtauksia.

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

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Hoitoannoksilla vieroitusoireita on raportoitu frekvenssillä 1/8000. Riippuvuutta tai väärinkäyttöä on raportoitu harvemmin. Tämän takia jatkuvan kivunlievityksen kliininen tarve on arvioitava säännöllisesti uudelleen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla tramadolihoidon 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, se ei hillitse morfiinin vieroitusoireita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolihydrokloridia ei pidä käyttää yhdessä monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

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

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

Sedatiiviset lääkevalmisteet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkevalmisteet:

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

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

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

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

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

Tramadolin ja 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, esim. varfariinin, kanssa on oltava varovainen, koska joillakin potilailla on ilmennyt INR (International normalized ratio) -arvojen kohoamista ja verenpurkaumia.

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

Tramadolin analgeettinen vaikutus välittyy osittain noradrenaliinin takaisinoton eston ja serotoniinin (5-HT) vapautumisen tehostumisen kautta. Kun rajallisessa määrässä tutkimuksia annettiin oksentelua hillitsevää 5-HT₃-antagonisti ondansetronia pre- ja postoperatiivisesti, tramadoliannosta piti suurentaa hoidettaessa postoperatiivista kipua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ei ole havaittu viitteitä tramadolien vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

Eläinkokeet eivät osoittaneet tramadolien vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Myös ohjeiden mukaan otettuna tramadolihydrokloridi saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, esimerkiksi uneliaisuutta ja huimausta, ja saattaa täten vaikuttaa reaktiokykyyn siinä määrin, että kyky ajaa autoa ja

käyttää koneita heikentyy. Tämä koskee erityisesti samanaikaista alkoholin ja muiden psykotrooppisten aineiden käyttöä. Jos potilas saa oireita, häntä on varoitettava autolla ajamisesta ja koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti hyvin yleinen ($>1/10$), yleinen ($>1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($>1/1\ 000$, $<1/100$), harvinainen ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), 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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: ruokahalun muutokset

Tuntemattomat: hypoglykemia.

Psyykkiset häiriöt

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

Psyykkisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä tramadolin ottamisen jälkeen ja niiden voimakkuus ja luonne vaihtelevat potilaskohtaisesti (riippuen persoonallisuudesta ja hoidon kestosta). Näitä ovat mielialan muutokset (tavallisesti euforinen mieliala, toisinaan dysforia), aktiivisuuden muutokset (tavallisesti vähentyminen, toisinaan lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttämisen muutokset, havaintohäiriöt).

Tramadolin käyttö voi aiheuttaa riippuvuutta.

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

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus

Yleiset: päänsärky, uneliaisuus

Harvinaiset: tuntoharhat, vapina, kouristukset, tahattomat lihassupistukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen, puhehäiriöt.

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

Tuntematon: serotoniinioireyhtymä.

Silmät

Harvinaiset: näön hämärtyminen, mustuaisten laajentuminen, mustuaisten supistuminen.

Sydän

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (sydämentykytys, takykardia)

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä erityisesti silloin, kun tramadolihydrokloridi annetaan laskimoon, sekä

fyysisesti rasittuneilla potilailla.
Harvinaiset: bradykardia.

Verisuonisto

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

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: hengityslama, hengenahdistus.

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

Tuntemattomat: hikka.

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

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: oksentelu, ummetus, suun kuivuminen

Melko harvinaiset: yökkäily, ruoansulatuskanavan vaivat (esim. paineentunne, kylläisyyden tunne), ripuli.

Maksa- ja sappi

Hyvin harvinaiset: maksaentsyymiarvojen kohoamista on ilmoitettu temporaalisessa yhteydessä tramadolin terapeuttiseen käyttöön.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: voimakas hikoilu

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma, nokkosihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: motorinen heikkous.

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: virtsaamisen häiriöt (dysuria ja virtsaumpi).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: väsymys.

Tutkimukset

Harvinaiset: verenpaineen kohoaminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea pyytää 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 kipulääkkeille (opioideille) tyypilliset oireet. Näitä ovat etenkin mustuaisten supistuminen, oksentelu, verenkierron romahtaminen, tajunnantason häiriöt koomaan asti, kouristukset ja hengityslama hengityspysähdykseen asti.

Myös serotoniinioireyhtymää on raportoitu.

Hoito

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

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

Jos myrkytys on aiheutunut peroraalisista lääkeumuodoista, maha-suolikanavan puhdistusta lääkehiilellä tai mahahuuhtelulla suositellaan vain, jos tramadolini ottamisesta on kulunut korkeintaan 2 tuntia.

Myöhemmin tehtävästä maha-suolikanavan puhdistuksesta saattaa olla hyötyä myrkytystapauksissa, joissa depotmuotoisia valmisteita on otettu poikkeuksellisen suuri määrä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut opioidit.

ATC-koodi: N02AX02.

Vaikutusmekanismi

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Tramadolilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus.

Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei ole laajalla analgeettisella annosalueella hengitystä lamaavaa vaikutusta. Myös ruoansulatuskanavan motiliteettiin kohdistuu pienempi vaikutus. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolini vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10 (kymmenesosa) – 1/6 (kuudesosa) morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolini vaikutusta yli 2000:lla pediatrisella potilaalla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 17 ikävuoteen. Tutkimuksissa hoidettiin seuraavista syistä aiheutunutta kipua: leikkauksen jälkeinen kipu (lähinnä vatsakipu), kirurgisen hampaanpoiston aiheuttama kipu, murtumien, palovammojen ja traumausten aiheuttama kipu sekä muut kiputilat, joihin luultavasti tarvitaan kipulääkitystä ainakin 7 päivän ajan.

Kun tramadolia annettiin kerta-annoksina enintään 2 mg/kg tai useina annoksina enintään 8 mg/kg vuorokaudessa (enintään 400 mg vuorokaudessa), tramadolin todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadolin tehon. Tramadolin turvallisuusprofiili oli samanlainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oraalisesta tramadoliannoksesta imeytyy yli 90 %. Sen 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 ($V_{d,β} = 203 \pm 40$ l). Noin 20 % tramadolista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Huippupitoisuus plasmassa (141 ± 40 ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua 100 mg:n tramadoldepottabletin oton jälkeen. 200 mg:n depottabletilla vastaava pitoisuus (260 ± 62 ng/ml) saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Tramadoli läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Hyvin pieni määrä tramadolia ja sen O-demetyyli metaboliittia kulkeutuu äidinmaitoon (0,1 % ja 0,02 % annoksesta).

Biotransformaatio

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 (7,9 h; vaihteluväli 5,4–9,6 h; 6 tervettä vapaaehtoista) on suunnilleen sama kuin tramadolin.

Tramadolin biotransformaatioon osallistuvien CYP3A4- ja CYP2D6-isoentsyymien esto voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa.

Eliminaatio

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

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 tramadolin eliminaation puoliintumisaika oli $13,3 \pm 4,9$ t ja O-demetyylitramadolin $18,5 \pm 9,4$ t. Yhdessä ääritapauksessa ajat olivat 22,3 t ja 36 t. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <5 ml/min) vastaavat puoliintumisaajat olivat $11 \pm 3,2$ t ja $16,9 \pm 3$ t sekä ääritapauksessa 19,5 t ja 43,2 t.

Lineaarisuus

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

Pediatriset potilaat

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotalla 50 mg/kg/vrk tai suurempi tramadoliannos aiheutti toksisia vaikutuksia emolle ja lisäsi vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisillä havaittiin kehityshäiriöitä, kuten luutumishäiriöitä sekä emättimen ja silmien avautumisen viivästymistä. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt. Kaniinilla emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia havaittiin annostasolla 125 mg/kg tai sitä suuremmalla annostasolla ja jälkeläisillä havaittiin luustoepämuodostumia.

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

Tramadolin tuumorigeenisuutta on tutkittu rotalla ja hiirellä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei saatu näyttöä tramadolista johtumasta kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymisestä. Uroshiirillä maksasoluadenoomien ilmaantuvuus lisääntyi (annosriippuvaisesti tasosta 15 mg/kg ylöspäin, ei merkitsevästi) ja naarailla keuhkokasvainten ilmaantuvuus lisääntyi (merkitsevää mutta ei annosriippuvaisesti) kaikissa annosryhmissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti (E341)
Hydroksiopropyliselluloosa (E463)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 20, 30, 50, 60, 100 tai 100 x 1 (yksittäispakattu) depottablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

19304

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.10.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.08.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.03.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Retard Sandoz 150 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 150 mg tramadolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Tramadol Retard Sandoz 150 mg depottabletter är benvita kapselformade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen användas. Dagsdoser om 400 mg tramadolhydroklorid bör inte överskridas annat än under speciella kliniska omständigheter. Såvida inte annat föreskrivs ska Tramadol Retard Sandoz administreras på följande sätt:

Vuxna samt ungdomar över 12 år:

Startdosen är vanligen 100 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen, morgon och kväll.

Dosintervallet får inte vara mindre än 8 timmar.

Om smärtlindringen är otillräcklig vid denna dos kan dosen ökas till:

150 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen eller

200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen.

Tramadolhydroklorid bör under inga omständigheter användas längre än vad som är absolut nödvändigt för smärtkontroll.

Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling ska noggrann och regelbunden övervakning ske (vid behov med avbrott i behandlingen) för att fastställa behovet av fortsatt behandling.

Pediatrisk population

Tramadolhydroklorid är inte lämplig för barn under 12 år.

Äldre

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte

nödvändig. Eliminationen av tramadol kan bli förlängd hos äldre personer över 75 år. I dessa fall bör dosintervallet förlängas individuellt.

Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens

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

De rekommenderade doserna är vägledande.

Administreringssätt

Tramadol Retard Sandoz depottabletter ska sväljas hela med tillräckligt med vätska. De får inte delas eller tuggas. De kan tas oberoende av måltider.

4.3 Kontraindikationer

Tramadolhydroklorid är kontraindicerat

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

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Tramadol Retard Sandoz får endast användas med särskild försiktighet hos

- opioidberoende patienter
- patienter med huvudskada, chock eller nedsatt medvetandegrad av okänd orsak
- störningar i andningscentrum eller andningsfunktionen
- ökat tryck i hjärnan.

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

Serotonergt syndrom

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

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

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

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

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

Samtidig användning av tramadol och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är

möjliga. Om det beslutas att förskriva tramadol samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

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

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

CYP2D6-metabolism

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

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

Population	Prevalens %
Afrikaner/etiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4–6,5 %
Asiater	1,2–2 %
Kaukasier	3,6–6,5 %
Greker	6,0 %
Ungrare	1,9 %
Nordeuropéer	1–2 %

Binjurebarksvikt

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarksvikt som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarksvikt kan inkludera t.ex. kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, nedsatt aptit och viktnedgång.

Postoperativ användning hos barn

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

Barn med nedsatt andningsfunktion

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

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

Tolerans samt psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. Vid terapeutiska doser har abstinenssymtom rapporterats med frekvensen 1/8000. Beroende eller missbruk har rapporterats mer sällan. På grund av detta ska det kliniska behovet av fortsatt smärtlindring regelbundet omvärderas. Hos patienter med tendens till läkemedelsmissbruk eller beroende bör behandling med tramadol ske endast under korta perioder under strikt 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

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

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

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

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

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

Behandling med tramadol i kombination med serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan orsaka serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Försiktighet bör iakttas under samtidig behandling med tramadol och kumarinantikoagulantia (t.ex. warfarin) på grund av rapporter om ökat INR (International normalized ratio) och ekkymos hos vissa patienter.

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

Den analgetiska effekten av tramadol kan delvis hänföras till hämning av återupptaget av noradrenalin samt till ökad serotoninfrisättning (5-HT). Ett begränsat antal studier visar att pre- eller postoperativ administrering av den antiemetiska 5-HT₃-antagonisten ondansetron ökade behovet av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

Cirka 0,1 % av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Under den omedelbara postpartumperioden, 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 introduktionen på marknaden tyder inte på att tramadol skulle ha någon effekt på fertiliteten.

Djurstudier visade ingen effekt av tramadol på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Frekvenser definieras enligt följande

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Sällsynta: allergiska reaktioner (t.ex. dyspné, bronkospasm, pipande andning, angioödem) och anafylaxi

Metabolism och nutrition

Sällsynta: aptitförändringar

Ingen känd frekvens: hypoglykemi.

Psykiska störningar

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

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

Beroende kan förekomma vid användning av Tramadol.

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

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: yrsel

Vanliga: huvudvärk, sömnlöshet

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

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

Ingen känd frekvens: serotonergt syndrom.

Ögon

Sällsynta: dimsyn, mydriasis, mios.

Hjärtat

Mindre vanliga: kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi)

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

Sällsynta: bradykardi.

Blodkärl

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

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: andningsdepression, dyspné.

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

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

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: kräkning, förstoppning, muntorrhet

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

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hyperhidros

Mindre vanliga: pruritus, utslag, urtikaria.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: motorisk svaghet

Njurar och urinvägar

Sällsynta: miktionsstörningar (dysuri och urinretention)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet.

Undersökningar

Sällsynta: högt blodtryck

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, opioider.

ATC-kod: N02AX02.

Verkningsmekanism

Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Tramadol har hostdämpande verkan.

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

Pediatrik population

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Över 90 % av tramadol absorberas efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är ca 70 %, oavsett samtidigt matintag.

Skillnaden mellan absorberad mängd och oförändrat tramadol i plasma beror förmodligen på första passage-metabolism. Första passage-effekten efter peroral administrering är maximalt 30 %.

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan helt och hållet via njurarna. Kumulativ urinutsöndring är 90 % av den totala radioaktiviteten av den administrerade dosen. I fall av nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden vara något förlängd. Hos patienter med levercirros mättes elimineringshalveringstider på $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 timmar resp. 36 timmar. Hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 5 ml/min) var värdena $11 \pm 3,2$ timmar resp. $16,9 \pm 3$ timmar, i ett extremfall 19,5 timmar resp. 43,2 timmar.

Linjäritet

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

Pediatrisk population

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid upprepad peroral och parenteral administrering av tramadol till råttor och hund under 6–26 veckor och peroral administrering till hund under 12 månader visade hematologiska, kliniskt-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på tramadolrelaterade förändringar. CNS-relaterade symtom sågs endast vid doser som var avsevärt högre än det terapeutiska området: rastlöshet, ökad salivering,

krampanfall och minskad viktökning. Råttorna tolererade perorala doser på 20 mg/kg och hundar perorala doser på 10 mg/kg samt rektala doser på 20 mg/kg kroppsvikt utan några skadliga effekter.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)
Hydroxypropylcellulosa (E463)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20, 30, 50, 60, 100 och 100 x 1 (endosförpackning) depottabletter i Al/PVC-blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19304

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.10.2004
Datum för den senaste förnyelsen: 26.8.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.03.2022