

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tradolan Retard 100 mg depottabletti
Tradolan Retard 150 mg depottabletti
Tradolan Retard 200 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tradolan Retard 100 mg depottabletti
Kukin tabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia

Tradolan Retard 150 mg depottabletti
Kukin tabletti sisältää 150 mg tramadolihydrokloridia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Väriaine tartratsiini (E 102).....0,264 mg

Tradolan Retard 200 mg depottabletti
Kukin tabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Väriaine tartratsiini (E 102).....1,407 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks.kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti
100 mg tabletit: Valkoinen pyöreä ja kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, ei jakouurretta.

150 mg tabletit: Vaaleankeltainen pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre.
Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

200 mg tabletit: Keltainen pitkulainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre. Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos tulee sovittaa kivun voimakkuuden ja kunkin potilaan herkkyyden mukaan. Yleensä tulee valita pienin mahdollinen tehokkaan analgesian tuottava annos.

Ainoastaan poikkeuksellisissa hoitotilanteissa voidaan antaa yli 400 mg tramadolihydrokloridia vuorokaudessa.

Tilapäisten haittavaikutusten minimoimiseksi suositellaan, että annosta suurennetaan vähitellen. Annos on sopiva, jos saavutetaan riittävä kivun hallinta ilman haittavaikutuksia, tai siedettävien haittavaikutusten kanssa, koko annosvälin ajaksi.

Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Tradolan Retardin annostusohjeet ovat:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Tavallinen aloitusannos on 100 mg tramadolihydrokloridia kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla. Jos kipu ei lievity, annosta nostetaan 150 mg:aan tai 200 mg:aan tramadolihydrokloridia kaksi kertaa päivässä.

Tradolan Retardia ei pidä koskaan käyttää pitempään kuin mikä on välttämätöntä kivun kontrolloimiseksi. Jos taustalla piilevän sairauden luonteen ja vakavuuden vuoksi kivun hoitoon vaaditaan lääkkeen pitkäaikaista käyttöä, hoidon jatkamisen tarve Tradolan Retardilla tulee arvioida huolellisesti säännöllisin väliajoin (esim. hoidon tauottamisella).

Pediatriset potilaat

Tradolan Retard ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeen alle 75-vuotiaille, joilla ei ole kliinisesti ilmeistä maksan tai munuaisten toiminnanvajausta. Yli 75-vuotiailla eliminaatio voi olla hidastunut. Sen vuoksi annosväliä on tarvittaessa pidennettävä potilaan tarpeen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla tramadolien eliminaatio on hidastunut. Näillä potilailla annosväliä tulee harkita huolellisesti potilaan tarpeen mukaan. Tradolan Retardia ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

Antotapa

Suun kautta.

Tradolan Retard -depottabletit otetaan 12 tunnin välein ja ne tulee niellä runsaan nesteen kera. Depottabletteja ei saa pureskella. Tramadoli voidaan ottaa aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Tradolan Retardia ei tule käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- potilaille, joilla on akuutti alkoholin, unilääkkeiden, analgeettien, opioidien tai psykotrooppisten aineiden aiheuttama myrkytys,
- potilaille, jotka käyttävät tai ovat käyttäneet viimeisten 14 päivän aikana monoamiinioksidaasia estäviä lääkkeitä (MAO:n estäjiä) (katso kohta 4.5),
- potilaille, joilla on kontrolloimaton epilepsia,
- huumevieroituksessa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tradolan Retardia on käytettävä varoen potilaille, joilla on opioidiriippuvuus, kalloamma, shokki, tuntemattomasta syystä johtuva alentunut tajunnan taso, hengityskeskukseen tai hengitystoiminnan häiriö, tai suurentunut kallonsisäinen paine.

Tramadolia on käytettävä varoen opioideille herkille potilaille.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hengityskeskkuksen ja hengitystoiminnan häiriö tai jos samanaikaisesti annetaan muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5), tai jos suositeltu annos on ylitetty huomattavasti (ks. kohta 4.9), koska hengityslaman mahdollisuutta ei voida tällöin 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.

Jotkut potilaat ovat saaneet kouristuksia jo terapeuttisilla annoksilla. Kouristusriski voi lisääntyä, kun suurin suositeltu vuorokausiannos (400 mg) ylitetään. Lisäksi kouristusriski voi nousta potilailla, jotka käyttävät muita kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä samanaikaisesti tramadolien kanssa (ks. kohta 4.5). Epilepsiaa sairastavia tai epileptisille kohtauksille alttiita potilaita tulee hoitaa tramadolilla ainoastaan pakottavissa tapauksissa.

Toleranssia, psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi kehittyä, erityisesti pitkäaikaisessa käytössä. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai riippuvuuteen taipuvaisille potilaille Tradolan Retardia pitää antaa vain lyhytaikaiseen hoitoon tarkassa valvonnassa.

Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoidoa, voi olla suositeltavaa pienentää annosta asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

Tradolan Retard ei sovi korvaavaksi lääkkeeksi opioidiriippuville potilaille. Vaikka tramadoli on opioidiagonisti, se ei poista morfiinin vieroitusoireita.

Varoitus väriaineesta

Tradolan Retard 150 ja 200 mg depottablettien sisältämä väriaine tartratsiini voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Muut varoitukset:

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksan tai munaisten vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.2).

CYP2D6-metabolialla

Maksan CYP2D6-entsyymi metaboloii tramadolia. Jos potilaalla on tämän entsyymin osittainen tai täydellinen puute, riittävää analgeettista vaikutusta ei välttämättä saavuteta. Arvioidaan, että jopa 7 %:lla valkoihoisista voi olla tämä entsyymipuutos. Jos potilas on ultranopea metaboloija, on olemassa opioiditoksisuuteen liittyvien haittavaikutusten riski, jopa tavallisesti käytetyillä annoksilla.

Opioiditoksisuuden yleisiä oireita ovat sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vakavissa tapauksissa voi olla verenkierron ja hengityksen lamaantumisen oireita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia ja erittäin harvoin kuolemaan johtavia. Arviot ultranopeiden metaboloijien osuudesta eri väestöryhmissä on esitetty alla:

Väestö	Esiintyvyys %
Afrikka/Etiopia	29 %
Afro-amerikkalainen	3,4 % - 6,5 %
Aasia	1,2 % - 2 %
Valkoihoinen	3,6 % - 6,5 %
Kreikka	6,0 %

Unkari	1,9 %
Pohjois-Eurooppa	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.

Postoperatiivinen käyttö lapsilla

On julkaistu raportteja, joissa uniapnean vuoksi tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittavaikutuksia. Tramadolialla on annettava erittäin varoen lasten postoperatiiviseen kivun lievitykseen, ja tällöin potilasta on seurattava tarkoin opioiditoksisuuden oireiden, mukaan lukien hengityslaman varalta.

Lapset, joilla on heikentynyt hengitystoiminta

Tramadolia ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta voi olla heikentynyt, muun muassa neuromuskulaaristen sairauksien, vaikeiden sydän- tai keuhkosairauksien, ylempien hengitysteiden tai keuhkojen infektioiden, monien vammojen tai suurten leikkausten vuoksi. Nämä tekijät voivat pahentaa opioiditoksisuuden oireita.

Rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttama riski:

Tradolon Retardin ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman ja kuoleman. Näiden riskien takia mainittuja rauhoittavia lääkkeitä pitää määrätä vain potilaille, joille muut vaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos päätetään määrätä Tradolan Retardia samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt.

Potilaita pitää seurata tarkoin hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. Tämän vuoksi suositellaan painokkaasti että potilasta ja hänen huoltajiaan opetetaan havaitsemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Mahdollisesti hengenvaarallista serotoniinioireyhtymää on raportoitu tramadolialla saaneilla potilailla, jotka ovat käyttäneet tramadolialla 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 epävakaumus, 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolia ei pidä antaa samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

Potilailla, jotka ovat käyttäneet MAO:n estäjiä 14 päivän aikana ennen petidiinin (opioidi) käyttöä, on havaittu keskushermostoon sekä hengitykseen ja sydän- ja verenkiertoelimistön toimintoihin kohdistuvia henkeä uhkaavia yhteisvaikutuksia. Vastaavia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voi sulkea pois Tradolan Retard –hoidon aikana.

Tradolan Retardin samanaikainen antaminen muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, myös alkoholin, kanssa voi potentoida keskushermostovaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Rauhoittavat lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden sukuiset lääkkeet: Opioidien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden sukuisten lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengistyslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska niillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Samanaikaisessa käytössä annosta ja hoidon kestoa pitää rajoittaa (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten tulosten mukaan samanaikainen tai edeltävä simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) antaminen ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti olennaisia yhteisvaikutuksia. Samanaikainen tai edeltävä karbamatsepiinin (entsyymi-induktori) antaminen voi vähentää analgeettista vaikutusta ja lyhentää vaikutuksen kestoa.

Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), trisyklisen masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden ja muiden kouristuskyynnystä alentavien aineiden (kuten bupropioni, mirtatsapiini, tetrahydrokannabinoli) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

Tramadolin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Serotonergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini.

Tramadolia ja kumariinijohdannaisia (esim. varfariini) pitää käyttää varoen samanaikaisesti, sillä joillakin potilailla on ilmoitettu INR:n suurenemista ja huomattavia verenvuotoja sekä mustelmia.

Tunnetut CYP3A4-entsyymiä inhihoivat aineet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, voivat estää tramadolien metaboliaa (N-demetylaatiota), ja luultavasti myös aktiivien O-demetyloidun metaboliitin metaboliaa. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 4.8).

Tramadolihydrokloridin opioidivaikutus riippuu sen aktivoitumisesta CYP2D6-välitteisen metabolian kautta. Lääkkeet, jotka estävät CYP2D6-entsyymiä voivat vähentää tramadolihydrokloridin tehoa.

Muutamissa tutkimuksissa pre- tai postoperatiivisesti annettu pahoinvointilääke 5-HT₃-antagonisti ondansetroni lisäsi tramadolien tarvetta postoperatiivisen kivun hoidossa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa suuret tramadoliannokset ovat vaikuttaneet elinten kehittymiseen, luun muodostumiseen ja aiheuttaneet vastasyntyneiden kuolleisuutta. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolien turvallisuudesta raskauden aikaisessa käytössä ei ole riittävästi tietoa. Siksi tramadolia ei tulisi käyttää raskauden aikana.

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadoli ei vaikuta kohdun supistusvireyteen. Vastasyntyneillä tramadoli voi aiheuttaa muutoksia hengitystiheyteen, jotka yleensä ovat kliinisesti

merkityksettömiä. Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle.

Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Välittömästi synnytyksen jälkeen äidin päivittäinen korkeintaan 400 mg annos vastaa rintaruokitulla lapsella keskimäärin 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Tämän vuoksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana, tai vaihtoehtoisesti rintaruokinta on lopetettava tramadolihoidon ajaksi. Tramadolin kerta-annoksen takia rintaruokintaa ei tarvitse yleensä keskeyttää.

Hedelmällisyys

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuseurannassa tramadolilla ei ole havaittu olevan vaikutusta hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa tramadoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramadolilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tradolan Retard saattaa myös ohjeen mukaisilla annoksilla aiheuttaa uneliaisuutta ja heitehuimausta ja siten heikentää reaktiokykyä ajattaessa autoa ja käytettäessä koneita. Tämä koskee erityisesti samanaikaista käyttöä muiden psykotrooppisten aineiden, erityisesti alkoholin kanssa.

Tämän vuoksi potilaita pitää kehottaa välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja heitehuimaus, joita esiintyy useammalla kuin 10 %:lla potilaista.

Yleisyys 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 anafylaksi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Harvinaiset: ruokahalun muutokset

Tuntemattomat: hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt:

Harvinaiset: hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, delirium, ahdistuneisuus ja painajaiset.

Tramadolin käytön yhteydessä voi esiintyä psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöllisesti voimakkuudeltaan ja laadultaan riippuen persoonallisuudesta ja lääkityksen kestosta. Näitä ovat mielialan vaihtelut (tavallisesti euforia, joskus dysforia), vaihtelut aktiivisuudessa (yleensä väheneminen, joskus lisääntyminen) ja kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Lääkeriippuvuutta voi kehittyä.

Vieroitusoireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi esiintyä: kiihtymystä, ahdistuneisuutta, hermostuneisuutta, unettomuutta, hyperkinesiaa, vapinaa ja maha-suolikanavan oireita. Muita hyvin harvoin tramadolín käytön lopettamiseen liittyviä oireita ovat: paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, parestesiat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, harhaluulot, depersonalisaatio, epätodellisuuden tunne, paranoia).

Hermosto:

Hyvin yleiset: heitehuimaus

Yleiset: päänsärky, uneliaisuus

Harvinaiset: puhehäiriöt, parestesiat, vapina, epileptiset kohtaukset, tahdottomat lihassupistukset, koordinaatiohäiriöt, pyörtyminen

Tuntematon: serotoniinioreyhtymä

Kouristuksia esiintyy pääasiassa suurten tramadolíannosten jälkeen tai käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat alentaa kouristuskynnystä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Silmät:

Harvinaiset: mioosi, mydriaasi, näön hämärtyminen

Sydän:

Melko harvinaiset: kardiovaskulaariset oireet (sydämen tykytys, takykardia).

Nämä haittavaikutukset ilmenevät varsinkin laskimoannostelun yhteydessä sekä heikkokuntoisilla potilailla.

Harvinaiset: bradykardia

Verisuonisto:

Melko harvinaiset: kardiovaskulaarisen säätelyn häiriöt (asentohypotonia tai kardiovaskulaarinen kollapsi)

Nämä haittavaikutukset ilmenevät varsinkin laskimoannostelun yhteydessä sekä heikkokuntoisilla potilailla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Harvinaiset: hengityslama, hengenahdistus

Jos annossuosituksia ylitetään huomattavasti ja annetaan samanaikaisesti muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5), hengityslamaa voi esiintyä.

Tuntemattomat: hikka

Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole osoitettu.

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: oksentelu, ummetus, suun kuivuminen

Melko harvinaiset: yökkäys, ruoansulatuskanavan ärsytys (esim. paineen tunne vatsassa, turvotus), ripuli

Maksa ja sappi:

Joissakin yksittäisissä tapauksissa on kuvattu maksa-arvojen nousua tramadolín hoidollisen käytön yhteydessä.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: runsas hikoilu

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

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Harvinaiset: motorinen heikkous

Munuaiset ja virtsatiet:

Harvinaiset: virtsaamisvaivat (virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi)

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: väsymys

Tutkimukset

Harvinaiset: hypertensio

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Periaatteessa tramadolin yliannostuksen oireet ovat samanlaisia kuin muilla keskushermostoon vaikuttavilla kipulääkkeillä (opioideilla). Niitä ovat erityisesti mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, tietoisuuden häiriöt koomaan asti, kouristukset sekä hengityslama aina hengityspysähdykseen saakka. Myös serotoniini-oireyhtymää on raportoitu.

Hoito

Yleiset tehohoitoimenpiteet. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraatio!), hengityksen ja verenkierron ylläpitäminen oireiden mukaisesti. Naloksoni on hengityslaman antidootti. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että naloksonin anto ei estä kouristuksia. Kouristustapauksissa pitää antaa diatsepaamia laskimoon.

Kun suun kautta otettavat lääke muodot ovat aiheuttaneet myrkytyksen, lääkehiilen antamista tai mahahuuhtelua suositellaan vain jos on kulunut korkeintaan 2 tuntia tramadolin ottamisesta. Nämä keinot voivat olla myöhemminkin hyödyllisiä, jos on käytetty poikkeuksellisen suuria lääkemääriä tai depotvalmisteita.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen Tradolan Retardin aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio ei riitä detoksifikaatiohoidoksi.

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 myy-, delta- ja kappa-opioidireseptoriagonisti, jolla on suurempi affiniteetti myy-reseptoreihin. Muut sen analgeettiseen tehoon vaikuttavat mekanismit ovat noradrenaliinin neuroonaalisen takaisinoton esto ja serotoniinin vapautumisen tehostuminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tramadolilla on yskänärsytystä lievittävä ominaisuus. Morfiinista poiketen tramadoli ei suurillakaan analgeettisilla annoksilla aiheuta hengityksen lamaantumista. Myös maha-suolikanavan motiliteettiin kohdistuva vaikutus on vähäisempi. Tramadolिन kardiovaskulaariset vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolिन tehon on ilmoitettu olevan 1/10 (kymmenesosa) – 1/6 (kuudesosa) morfiinin tehosta.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolिन 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), tramadolिन todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadolिन tehon. Tramadolिन turvallisuusprofiili oli samanlainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen kerta-annoksen jälkeen 90 % tramadolista imeytyy. Tramadolिन keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 % johtuen vähäisestä ensikierron metaboliasta (korkeintaan 30 %) eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Tradolan Retard 200 mg depottablettien ottamisen jälkeen paasto-olosuhteissa maksimaalinen pitoisuus plasmassa (C_{max}) keskiarvo oli 280 ng/ml ja t_{max} keskiarvo 5,3 tuntia. Ruoka ei vaikuttanut hyötyosuuteen eikä muuttanut Tradolan Retard -tablettien depotominaisuutta.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Proteiineihin sitoutuminen on rajoittunut 20 %:iin.

Tramadoli läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan. Tramadoli ja sen O-desmetyylimetaboliitti erittyvät äidinmaitoon vähäisessä määrin (0,1 % tramadolista ja 0,02 % O-desmetyylimetaboliitista).

Biotransformaatio

Ihmisissä tramadoli metaboloituu pääasiassa N- ja O-demetylaation sekä O-demetylaatiotuotteiden ja glukuronihapon konjugaation avulla. Vain O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien välillä on huomattavia eroja määrän suhteen. Tähän mennessä virtsasta on löydetty yksitoista metaboliittia. Eläinkokeissa on todettu, että O-desmetyylitramadoli on 2-4 kertaa emoainetta tehokkaampi.

CYP3A4- (esim. atsoli-sienilääkkeet, erytromysiini, ritonaviiri) ja/tai CYP2D6- (esim. fluoksetiini, paroksetiini, kinidiini) isoentsyymien inhibiitio tramadolिन biotransformaatioissa voi vaikuttaa tramadolिन tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa. Sama koskee entsyymi-induktoreja (esim. rifampisiini, fenytoiini).

Eliminaatio

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta lähes täydellisesti. Kumulatiivinen erittyminen munuaisten kautta muodostaa 90 % annetun annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta.

Tramadolin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on 6 tuntia riippumatta antoreitistä, mutta se voi olla pidentynyt yli 75-vuotiailla 1,4-kertaiseksi. O-desmetyylitramadolinn puoliintumisaika on suunnilleen sama kuin tramadolinn (7,9 t).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisilla annoksilla. Plasmapitoisuuden ja analgeettisen tehon välinen suhde on annosriippuvainen, mutta se vaihtelee huomattavasti yksittäisissä tapauksissa. Analgeettinen vaikutus saavutetaan yleensä kun pitoisuus plasmassa on 100 – 300 ng/ml.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä puoliintumisaika saattaa olla hieman pidentynyt. Maksakirroosipotilailla on havaittu pidentyneitä eliminaation puoliintumisaikoja; $13,3 \pm 4,9$ t (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ t (O-desmetyylitramadoli), eräässä ääritapauksessa ajat olivat 22,3 t ja 36 t. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) puoliintumisaajat olivat $11 \pm 3,2$ t tramadolilla ja $16,9 \pm 3$ t O-desmetyylitramadolilla ja eräässä ääritapauksessa 19,5 t ja 43,2 t.

Raskaus ja imetys

Tramadoli läpäisee sekä istukan että veri-aivoesteen. Tramadoli ja sen metaboliitti O-desmetyylitramadoli erittyvät maitoon hyvin vähäisessä määrin (0,1 %-0,02 % äidin annoksesta).

Pediatriset potilaat

Tramadolin ja O-desmetyylitramadolinn farmakokinetiikka yhden annoksen ja toistuvien annosten jälkeen oli 1-16 -vuotiailla yleisesti ottaen samankaltaista kuin aikuisilla, kun annos sovitettiin painon mukaan, mutta yksilölliset erot olivat suurempia 8-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla.

Alle 1-vuotiailla lapsilla tramadolinn ja O-desmetyylitramadolinn farmakokinetiikkaa on tutkittu, mutta sitä ei ole täysin selvitetty. Tiedot tämän ikäryhmän tutkimuksista viittaavat siihen, että CYP2D6-välitteinen O-desmetyylitramadolinn muodostuminen lisääntyy jatkuvasti vastasyntyneillä, ja aikuisten CYP2D6-aktiivisuuden taso oletettavasti saavutetaan noin 1 vuoden iässä. Lisäksi epäkypsät glukuronidaatiomekanismit ja epäkypsä munuaisten toiminta voivat johtaa O-desmetyylitramadolinn hitaaseen eliminaation ja kumulaatioon alle 1-vuotiailla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tramadolia toistuvasti suun kautta tai parenteraalisesti 6-26 viikon ajan ja koirille 12 kuukauden ajan, ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä hematologisia, kliinisiä-kemiallisia tai histologisia vaikutuksia. Keskushermostoon kohdistuvia haittoja esiintyi vain suurten annosten jälkeen, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin suositellut terapeuttiset annokset: levottomuutta, syljeneritystä, kouristuksia ja hidastunutta painon lisääntymistä. Rotat sietivät suun kautta otettuja 20 mg/kg ja koirat 10 mg/kg annoksia ja koirat rektaalisesti annettuja 20 mg/kg annoksia ilman haittavaikutuksia.

Rotilla tramadoliannokset vähintään 50 mg/kg/päivä aiheuttivat toksisia vaikutuksia emolla ja lisäsivät vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisille tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä ja vaginan ja silmien avautumisen viivästymistä. Urosten tai naaraiden hedelmällisyys ei muuttunut.

Tramadoliannos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat toksisia vaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustoepämuodostumia jälkeläisille.

Joissakin *in vitro* -testeissä todettiin mutageenisia vaikutuksia. *In vivo* - tutkimuksissa näitä vaikutuksia ei havaittu. Tämänhetkisen tiedon perusteella tramadoli voidaan luokitella ei-mutageeniseksi.

Tramadolihydrokloridin tuumorigeenista potentiaalia on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei nähty lääkeaineeseen liittyvää tuumorien lisääntymistä. Hiirillä tehdyssä

tutkimuksessa maksasolujen adeenomat lisääntyivät uroksilla (annoksesta riippuva, ei-merkitsevä lisääntyminen annoksilla, jotka olivat yli 15 mg/kg) ja keuhkotuumoreiden lisääntyminen naarailla kaikissa annosryhmissä (merkitsevä, mutta ei annoksesta riippuva muutos).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tradolan Retard 100 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, titaanidioksidi (E 171), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

Tradolan Retard 150 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, väriaine tartratsiini (E 102), titaanidioksidi (E 171), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

Tradolan Retard 200 mg depottabletti

Tabletin sisus:

hypromelloosi 15000, mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K = 22,5 – 27,0), vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

Kalvo:

makrogoli 6000, hypromelloosi 5, väriaine tartratsiini (E 102), talkki, polyakrylaattidispersio 30 %.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

60 kuukautta.

6.4 Säilytys

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pakkaustyyppi: Läpipainopakkaus (PVC (sinertävä, kirkas, läpinäkyvä tai valkoinen läpinäkymätön) ja alumiinifolio).

Tablettipurkki polypropeenä ja polyetyleneenikorkki.

Pakkauskoko: Läpipainopakkaukset, joissa 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 ja 100 x 1 (kerta-annos) tablettia;
500 tablettia purkissa (annosjakelu- ja sairaalapakkaus).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach, Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 16503
150 mg: 16504
200 mg: 16505

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.10.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.07.2021