

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRAMIUM 200 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia.
Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan : sakkaroosimonostearaatti.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Valkoisia pellettejä sisältävä kova kapseli, jonka yläosa on vaaleansininen ja alaosa läpinäkyvä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.
(Ks. esimerkit kohdassa 5.1.)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tramium-kapselit otetaan 24 tunnin välein.

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuherkkyyden mukaan. Sama pätee kaikkiin kipulääkkeisiin yleensä. Sopiva potilaskohtainen annostus lievittää kipua 24 tunnin ajan, mutta ei aiheuta haittavaikutuksia tai aiheuttaa vain siedettäviä haittavaikutuksia. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos.

Jos potilas siirtyy jonkin välittömästi vapautuvan tramadolivalmisteen käytöstä Tramium-hoitoon, hänen kokonaisvuorokausiannoksensa määritetään laskemalla. Hoito aloitetaan lähimmällä Tramium-valmisteen annoksella. Ohimenevien haittavaikutusten minimoimiseksi on suositeltavaa, että annosta suurennetaan hitaasti titraamalla.

Tramium-hoitoa ei saa missään tapauksessa käyttää pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä (ks. kohta 4.4). Jos toistuva tai pitkäaikainen tramadolihoido on tarpeen potilaan sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, tilannetta tulee seurata tarkasti säännöllisin välein (ja hoitoa mahdollisuuksien mukaan tauottaen) hoidon jatkamistarpeen arvioimiseksi.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 400 mg, ellei kliininen erikoistilanne vaadi sitä.

Annostelu erityisryhmissä

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: Tavanomainen aloitusannostus on yksi 100–200 mg kapseli vuorokaudessa. Jos tämä annos ei lievitä kipua, annostusta suurennetaan, kunnes kipua lievittävä vaikutus saavutetaan.

Läkkäät potilaat:

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen alle 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinisesti merkittävää maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaatio voi olla hidastunut. Sen vuoksi annosväliä on tarvittaessa pidennettävä potilaskohtaisesti. Jos annostusta suurennetaan, potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolien eliminaatio on hidastunut. Näiden potilaiden osalta annosvälin pidentämistä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti. Tramadolien käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). (Ks. kohta 4.4.)

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolien eliminaatio on hidastunut. Näiden potilaiden osalta annosvälin pidentämistä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti. Tramadolien käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3).

Tramadolien käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.4).

Alle 12-vuotiaat lapset: Ei suositella.

Antotapa

Kapselit nielaistaan kokonaisina pureskelematta niitä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (tramadolille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Alkoholien, unilääkkeiden, sentraalisesti vaikuttavien kipulääkkeiden, opioidien tai psykoosilääkkeiden aiheuttama akuutti myrkytys.
- Tramadolilla ei saa antaa potilaille, jotka käyttävät tai ovat käyttäneet edeltävien kahden viikon aikana monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO-estäjiä) (ks. kohta 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Huonossa hoitotasapainossa oleva epilepsia (ks. kohta 4.4)
- Imetys, jos pitkäaikaishoito on tarpeen (ks. myös kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Varoitukset:

- Tramadolien käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea hengitysvajaus.
- Tramadolien käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.
- Tramadoli ei sovi opioidiriippuvien potilaiden korvaushoitoon. Tramadolilla ei voida estää morfiinin vieroitusoireita, vaikka se onkin opioidiagonisti.
- Tramadolihoidon yhteydessä on ilmoitettu kouristuksia potilailla, joilla on taipumusta kouristuskohtauksiin tai jotka käyttävät muita kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä, etenkin selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (ns. SSRI-lääkkeet), trisyklisiä masennuslääkkeitä, psykoosilääkkeitä, sentraalisesti vaikuttavia kipulääkkeitä tai paikallispuudutteita. Jos potilaalla on hyvässä hoitotasapainossa oleva epilepsia tai taipumusta kouristuskohtauksiin, hänelle tulee antaa tramadolihoidoa vain, jos siihen on pakottavia syitä. Kouristuksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet tramadolilla suositusannoksina. Riski voi suurentua, jos potilas käyttää suositellut maksimiannokset ylittäviä tramadoliannoksia.
- Agonisti-antagonisti-opioidien (nalbufiini, buprenorfiini, pentatsosiini) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).
- Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit
Tramium-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja

kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Tramium-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita.

- 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 mikä 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 %

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 häiritseviä tapahtumia. 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.

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.

Lisämunuaisen vajaatoiminta

Opioidikipuläläkkeet 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.

Käyttöön liittyvät varoimet:

- Tramadolín käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on opioidiriippuvainen tai hänellä on päävamman, taipumusta kouristuskohtauksiin tai jokin sappitiehäiriö. Sama pätee myös, jos potilas on sokissa, hänen tajunnan tilansa on tuntemattomasta syystä muuttunut,

hänellä on jokin hengityskeskukseen tai hengitystoimintaan vaikuttava häiriö tai hänen aivopaineensa on koholla.

- Terapeuttisilla annoksilla tramadoli voi aiheuttaa vieroitusoireita. Toleranssia ja psyykkistä tai fyysistä riippuvuutta, **etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen**. Jos potilaalla on taipumusta lääkeaineiden väärinkäyttöön tai riippuvuuteen, hoitajaksojen tulee olla lyhytkestoisia ja tapahtua lääkärin tarkassa valvonnassa.
- Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoitoa, annoksen pienentäminen asteittain on suositeltavaa vieroitusoireiden ehkäisemiseksi.
- Potilailla voi esiintyä opiaattien vieroitusoireiden kaltaisia vieroitusoireita, joita ovat esimerkiksi agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.
- Suositusannoksilla tramadoli ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitsevää hengityslamaa. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun tramadolia annetaan potilaille, joilla on entuudestaan hengityslamaa tai liiallista bronkuseritystä tai jotka käyttävät samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkkeitä.
- Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosimonostearaatti sakkaroosin lähteenä. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien aineiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

- Ei-selektiiviset MAO-estäjät: serotoniinioireyhtymän riski: ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus tai jopa tajunnan tason lasku.
- Selektiiviset MAO-A-estäjät: kuten ei-selektiivisiä MAO-estäjiä käytettäessä: serotoniinioireyhtymän riski: ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus tai jopa tajunnan tason lasku.
- Selektiiviset MAO-B-estäjät: sentraalinen eksitaatio, serotoniinioireyhtymää muistuttavat oireet: ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus tai jopa tajunnan tason lasku.

Jos potilas on käyttänyt äskettäin MAO-estäjiä, tulee odottaa kahden viikon ajan ennen tramadolihoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Seuraavien aineiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa:

- Alkoholi: alkoholi voimistaa opioidikipuläläkkeiden sedatiivista vaikutusta. Tarkkaavuutta heikentävän vaikutuksen vuoksi ajaminen ja koneiden käyttö saattaa olla vaarallista. Alkoholi-juomien ja alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä tulee välttää.
- Karbamatsepiini ja muut entsyymi-indusorit: plasman tramadolipitoisuudet pienenevät, joten tramadolin teho saattaa heikentyä ja vaikutuksen kesto lyhentyä.
- Agonisti-antagonisti-opioidit (buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini): reseptoreja salpaava vaikutus heikentää kipua lievittävää tehoa ja saattaa johtaa vieroitusoireiden kehittymiseen.

Seuraavien aineiden samanaikaisen käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta:

- Tramadolín ja serotoninerģisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Serotoninerģisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini.
- Muut opioidijohdokset (myös antitussiiivit ja korvaushoitovalmisteet) ja barbituraatit. Hengityslaman riski suurenee. Yliannostustapauksissa tämä voi johtaa kuolemaan.
- Muut keskushermoston toimintaa lamaavat lääkkeet, esim. muut opioidijohdokset (myös antitussiiivit ja korvaushoitovalmisteet), barbituraatit, bentsodiatsepiinit, muut anksiolyytit, hypnootit, sedatiiviset masennuslääkkeet, sedatiiviset antihistamiinit, psykoosilääkkeet, sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet, talidomidi ja baklofeeni. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa keskushermoston toiminnan lamaantumista. Tarkkaavuutta heikentävän vaikutuksen vuoksi ajaminen ja koneiden käyttö saattaa olla vaarallista.
- Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet: Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).
- Jos tramadolia ja varfariinin kaltaisia yhdisteitä käytetään samanaikaisesti, potilaan pro-trombiiniaikaa tulee seurata säännöllisesti lääketieteelliseltä kannalta asianmukaisin välein, sillä INR-arvojen on ilmoitettu suurentuneen.
- Muut lääkkeet, joiden tiedetään estävän CYP3A4-toimintaa (esim. ketokonatsoli ja erytromysiini), saattavat estää tramadolín metaboliaa (N-demetylaatio) ja todennäköisesti myös aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboliaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.
- Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä muiden kouristuskyynnystä alentavien lääkkeiden kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, bupropioni, mirtatsapiini ja tetrahydrokannabinoli.
- Rajallisessa määrässä tutkimuksia 5-HT₃-antagonisti ondansetronin käyttö pahoinvointilääkkeenä ennen leikkausta tai sen jälkeen suurensi leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon tarvittavia tramadoliannoksia.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tramiumin käyttöä on aiheellista välttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Toisesta raskauskolmanneksesta alkaen tramadolín varovainen käyttö kerta-annoksina on mahdollista.

Ei ole olemassa riittävästi tietoa siitä, voiko tramadoli aiheuttaa epämuodostumia, jos sitä käytetään ihmisellä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Eläinkokeissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta suurilla annoksilla esiintyi emoon kohdistuvasta toksisuudesta johtuvaa sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kuten muitakin opioidikipulääkkeitä käytettäessä:

Tramadolín pitkäaikainen käyttö ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (millä tahansa annoksilla) voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Raskauden loppuvaiheissa suurten annosten lyhyt-aikainenkin käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa.

Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen annoksen ollessa enintään 400 mg tämä vastaa sitä, että rintaruokitun 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramadoli saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Alkoholi ja muut keskushermostoa lamaavat aineet saattavat tehostaa tätä vaikutusta. Jos tällaista vaikutusta ilmenee, potilas ei saa ajaa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Sydän ja verisuonisto:

melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): kardiiovaskulaarisen toiminnan säätelyhäiriöt (sydämentykytys, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä etenkin laskimoon tapahtuvan annostelun tai fyysisen rasituksen yhteydessä.

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): bradykardia, verenpaineen suureneminen

Hermosto:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$): huimaus

yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$): päänsärky, unisuus

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): ruokahalun muutokset, parestesia, vapina, hengityslama, epileptistyyppiset kouristukset, tahdosta riippumattomat lihassupistukset, koordinaatiohäiriöt, pyörtyminen.

Hengityslamaa voi esiintyä, jos potilas käyttää huomattavasti suositusannokset ylittäviä annoksia tai hänellä on samanaikaisesti käytössä myös muita keskushermoston toimintaa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5).

Epileptistyyppisiä kouristuksia on esiintynyt lähinnä suurten tramadoliannosten käytön jälkeen ja muiden kouristuskynnystä alentavien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Tuntematon: Serotoniinireseptorisyntymä

Psyykkiset häiriöt:

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): aistiharhat, sekavuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus ja painajaiset. Tramiumin käytön jälkeen saattaa esiintyä psyykkisiä haittavaikutuksia, joiden voimakkuus ja luonne vaihtelevat potilaan persoonallisuudesta ja hoidon kestosta riippuen. Niitä ovat mielialan muutokset (yleensä kohonnut mieliala, joskus dysforia), aktiivisuuden muutokset (yleensä väheneminen, joskus lisääntyminen) ja kognitiivisten ja sensoristen toimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, aistihavaintojen häiriöt). Riippuvuutta voi esiintyä.

Silmät:

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): näön hämärtyminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): hengenahdistus

Astman pahenemista on ilmoitettu, mutta syy-yhteyden olemassaoloa ei ole osoitettu.

tuntematon: hikka

Ruoansulatuselimistö:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$): pahoinvointi
yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$): oksentelu, ummetus, suun kuivuminen
melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): yökkääminen, ruoansulatuskanavan ärsytys (paineen tunne mahassa, vatsan pullotus), ripuli

Iho ja ihonalainen kudosis:
yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$): hikoilu
melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosihottuma)

Luusto, lihakset ja sidekudos:
harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): motorinen heikkous

Maksa ja sappi:
Joissakin tapauksissa tramadolín terapeuttisella käytöllä on ilmoitettu olleen ajallinen yhteys maksa-arvojen suurenemisen kanssa.

Munuaiset ja virtsatiet:
harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): virtsaamishäiriöt (virtsaamisvaikeudet, dysuria ja virtsaumpi)

Yleisoireet:
yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$): väsymys
harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioödeema) ja anafylaksi
Potilailla voi esiintyä opiaattien vieroitusoireiden kaltaisia vieroitusoireita, joita ovat esimerkiksi agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet. Muita oireita, joita on havaittu harvoin tramadolihoidon lopettamisen yhteydessä, ovat paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, aistiharhat, tuntohäiriöt, tinnitus ja epätavalliset oireet.

Aineenvaihduntaja ravitseemus:
Tunteaton: hypoglykemia (alhainen verensokeri)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

Myös muille opioidikipuläkkeille tyypillisiä yliannostusoireita ovat mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, sedaatio ja tajunnan tason lasku, kouristuskohtaukset ja hengityslama.

Tukitoimenpiteisiin on ryhdyttävä. Hengitystiet pidetään avoinna, ja kardiovaskulaarista toimintaa tuetaan. Hengityslaman yhteydessä elvytykseen voidaan käyttää naloksonia. Kouristuksia voidaan hillitä diatsepaamilla.

Tramadoli eliminoituu vain hyvin vähäisessä määrin seerumista hemodialyysin tai hemofiltration yhteydessä. Tästä syystä pelkkä hemodialyysi tai hemofiltratio ei riitä akuutin tramadolimyrkytyksen hoidoksi.

Imeytymättömän lääkkeen poisto mahantyhjennyksen avulla on hyödyllistä etenkin, jos potilas on ottanut depotvalmistetta.

Myös serotoniinioreyhtymää on raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, ATC-koodi: N02AX02

Tramadoli on sentraalisesti vaikuttava kipulääke. Tramadoli on myy-, delta- ja kappaopiaatti-reseptorien epäselektiivinen, puhdas agonisti, ja se kiinnittyy tehokkaimmin myy-reseptoriin. Muita sen analgeettiseen tehoon vaikuttavia tekijöitä ovat noradrenaliinin neuronaalisen takaisinoton estyminen ja serotoniinin vapautumisen tehostuminen.

Tramadolilla on antitussiivinen vaikutus. Toisin kuin morfiini, terapeutiset tramadoliantokset eivät aiheuta hengityslamaa laajaa analgeettista annoskaalaa käytettäessä. Tramadoli ei vaikuta ruoansulatuskanavan motiliteettiin, ja sen vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon ovat vähäiset. Tramadolin teho on 1/10–1/6 morfiinin tehosta.

Tramadolin antinosiseptiivinen teho on osoitettu artroosipotilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Suun kautta otettu tramadoli imeytyy lähes täydellisesti, ja sen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %. Tramadoli metaboloituu O-desmetyylitramadoliksi, jolla on osoitettu olevan analgeettinen vaikutus jyrksijöillä. Tramadolien eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Tramium-kapseleita käytettäessä puoliintumisaika pitenee kuitenkin noin 9 tuntiin pitkän imeytymisajan vuoksi.

Kun yksi 200 mg Tramium-kapseli annettiin tyhjään mahaan, lääkkeen keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 299,59 ng/ml (vaihteluväli 240–300 ng/ml). Tässä yhteydessä mediaaninen T_{max} oli 9,59 tuntia (9–12 tuntia). Annosmuutoksen jälkeen 200 mg Tramium-kapselin sisältämän tramadolien teho oli 100 %, kun sitä verrattiin välittömästi vapautuvaan 50 mg tramadoliantokseen. Kun lääke otettiin ruoan yhteydessä, Tramium-kapseleiden sisältämän tramadolien hyötyosuus ja depotominaisuudet säilyivät ennallaan, eikä saatu näyttöä siitä, että osa annoksesta olisi jäänyt imeytymättä.

Vakaan tilan tutkimuksessa todettiin myös, että 200 mg Tramium-kapselilla saavutetaan voimakas systeeminen altistus, joka vastaa välittömästi vapautuvaa valmistemuotoa (välittömästi vapautuva 50 mg kapseli). Tutkimushenkilöiden välinen hajonta ei ollut suurempaa kuin vertailuryhmässä.

Jakautuminen:

Tramadoli jakautuu voimakkaasti kudoksiin, ja terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun tramadolien näennäinen jakautumistilavuus on 203 ± 40 l. Vain 20 % lääkkeestä sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio:

Ihmisellä tramadoli metaboloituu N- ja O-demetylaation kautta, ja sen O-demetylaatiotuotteet konjugoituvat glukuronihapon kanssa. Vain O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrissä on huomattavaa yksilöllistä vaihtelua. Virtsassa on toistaiseksi todettu 11 metaboliittia. Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että O-desmetyylitramadoli on 2–4 kertaa potentimpi kuin kanta-aine. Sen puoliintumisaika, $t_{1/2\beta}$ (6 tervettä vapaaehtoista), on 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4–9,6 tuntia) ja suurin piirtein sama kuin tramadolin.

Sytokromi P450-isoentsyymit CYP3A4 ja CYP2D6 osallistuvat tramadolin metaboliaan. Toisen tai molempien entsyymien toiminnan estyminen voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa. *Eliminaatio:*

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes täysin munuaisten kautta. Yhteensä 90 % annetun annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta erittyy kumulatiivisesti virtsaan. Jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, puoliintumisaika saattaa pidentyä hieman. Maksakirroosi-potilailla tramadolin puoliintumisaika on todettu olevan $13,3 \pm 4,9$ tuntia ja O-desmetyylitramadolin taas $18,5 \pm 9,4$ tuntia, äärimmäisessä tapauksessa jopa 22,3 tuntia ja 36 tuntia. Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiinipuhdistuma < 5 ml/min) tramadolin puoliintumisaika oli $11 \pm 3,2$ tuntia ja O-desmetyylitramadolin taas $16,9 \pm 3$ tuntia, äärimmäisessä tapauksessa jopa 19,5 ja 43,2 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus:

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen hoitoannoksilla. Kerta-annossuhdetutkimus vahvisti, että 100 mg, 150 mg ja 200 mg kapseleilla saavutettiin lineaarinen farmakokineettinen vaste (suhteessa tramadoliin ja O-desmetyylitramadoliin).

Seerumin lääkepitoisuuksien ja analgeettisen tehon välinen suhde on annosriippuvainen, mutta vaihtelee yksittäistapauksissa voimakkaasti. 100–300 ng/ml pitoisuudet seerumissa ovat yleensä tehokkaita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotalla ja kanilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu teratogeenistä vaikutusta. Kuitenkin havaittiin luutumisen viivästymisenä ilmenevää alkiotoksisuutta. Valmiste ei vaikuttanut hedelmällisyyteen, lisääntymiseen eikä poikasten kehittymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Sakkarosimonostearaatti
Hypromelloosi
Talkki
Polysorbaatti 80
Polyakrylaatti
Simetikoni
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Indigokarmiini (E132)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 20, 30, 50, 60 ja 100 kovaa kapselia läpipainopakkauksessa (PVC/Alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa jäsenvaltioissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires SMB S.A.
26–28 rue de la Pastorale
B-1080 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.02.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.01.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla FIMEA kotisivuilta (<http://www.fimea.fi>)

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramium 200 mg depotkapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 200 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: sackarosmonostearat

För fullständig lista över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotkapsel, hård.

Hård kapsel med ljusblå överdel och genomskinlig underdel innehållande vita pellets.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.
(Se exempel i avsnitt 5.1.)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tramiumkapslar bör administreras var 24:e timme.

Dosen bör anpassas beroende på smärtintensitet och den enskilda patientens känslighet. Detta gäller alla smärtlindrande läkemedel. Korrekt individuell dosering är en dos som lindrar smärtan i 24 timmar utan att ge några biverkningar eller som ger tolerabla biverkningar. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas.

För patienter som byter från tramadolpreparat med omedelbar frisättning bör deras totala dagliga dos beräknas för att sedan börja med den närmaste tillgängliga dosen av Tramium. För att minimera övergående biverkningar rekommenderas att patienter titreras långsamt till högre doser.

Tramium bör under inga omständigheter användas längre än vad som är absolut nödvändigt (se även avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet). Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med upprepad eller långvarig behandling med tramadol bör noggrann och regelbunden övervakning ske (med avbrott i behandlingen, om möjligt) för att fastställa huruvida fortsatt behandling krävs.

Den totala dagliga dosen får inte överskrida 400 mg om inte kliniskt exceptionella omständigheter kräver detta.

Dosering i speciella patientgrupper

Vuxna och barn över 12 år: Normal startdos är en kapsel på 100–200 mg per dag. Om denna dos inte lindrar smärtan kan dosen höjas tills en smärtlindrande effekt har uppnåtts.

Äldre patienter: För patienter upp till 75 års ålder utan kliniskt manifest lever- eller njurinsufficiens krävs vanligtvis inte någon dosjustering. Hos äldre patienter över 75 års ålder kan elimineringsstiden vara förlängd. Därför kan doseringsintervallet eventuellt behöva förlängas utifrån patientens behov.

Patienter med njurinsufficiens/diagnosbehandling:

Hos patienter med njurinsufficiens är elimineringen av tramadol fördröjd. I dessa fall bör en förlängning av doseringsintervallet övervägas noga utifrån patientens behov. Tramadol rekommenderas inte till patienter som lider av måttlig till svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min). (Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.)

Patienter med leverinsufficiens:

Hos patienter med leverinsufficiens är elimineringen av tramadol fördröjd. I dessa fall bör en förlängning av doseringsintervallet övervägas noga utifrån patientens behov. Tramadol är kontraindicerat hos patienter med svår leverinsufficiens (se även avsnitt 4.3 Kontraindikationer). Tramadol rekommenderas inte till patienter med måttlig leverinsufficiens (se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Barn under 12 år: Rekommenderas inte.

Administreringssätt

Kapslarna ska sväljas hela utan att tugga.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut förgiftning med alkohol, hypnotika, centralt verkande analgetika, opioider eller psykotropa läkemedel.
- Tramadol bör inte administreras till patienter som tar eller har tagit monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) under de senaste två veckorna (se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).
- Svår leverinsufficiens.
- Epilepsi som inte kontrolleras av behandling (se 4.4 Varningar och försiktighet).
- Amning, om långvarig behandling är nödvändig (se även avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar:

- Tramadol rekommenderas inte vid svår respiratorisk insufficiens.
- Tramadol rekommenderas inte till patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens eller patienter med måttlig leverinsufficiens.
- Tramadol är inte lämpligt som ersättningsmedel till opioidberoende patienter. Även om tramadol är en opioidagonist dämpar det inte symtom på morfinabstinens.
- Konvulsioner har rapporterats hos tramadolbehandlade patienter med krampbenägenhet eller som tar läkemedel som sänker kramptröskeln, i synnerhet selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), tricykliska antidepressiva, antipsykotika, centralverkande analgetika eller lokalbedövning. Epilepsipatienter som kontrolleras genom behandling och krampbenägna patienter bör endast behandlas med tramadol om det finns mycket starka skäl. Konvulsioner har rapporterats hos patienter som fått tramadol vid de rekommenderade dosnivåerna. Risken kan öka vid tramaldoser som överskrider den övre rekommenderade dosgränsen.
- Samtidigt bruk av opioidagonister/-antagonister (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) rekommenderas inte (se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).
- Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Tramium och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sederig, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel reserveras för patienter där inga alternativa

behandlingsmöjligheter finns. Om beslutet fattas att förskriva Tramium 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. Med avseende på detta rekommenderas det starkt att patienter och vårdare informeras så att de är medvetna om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym uppnås eventuellt inte en tillräckligt smärtstillande effekt. Enligt uppskattningar kan upp till 7 % av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en risk för biverkningar på grund av opioidtoxicitet även vid de doser som normalt förskrivs.

Allmänna symtom på opioidtoxicitet omfattar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symptom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall leda till döden. Uppskattningar av förekomsten av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan:

Population	Förekomst %
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 den publicerade litteraturen förekommer rapporter om att tramadol som givits postoperativt till barn, efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, gav upphov till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet bör iaktas när tramadol ges till barn för postoperativ smärtlindring och bör åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion till följd av exempelvis neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- och andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtom på opioidtoxicitet.

Sömnelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnelaterade andningsstörningar inklusive central sömnapné (CSA) och sömnelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende.

Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Binjurebarksvikt

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

Försiktighet

- Tramadol bör ges med försiktighet till opioidberoende patienter, patienter med skallskada, krampbenägenhet eller gallvägssjukdom, patienter som befinner sig i chocktillstånd eller förändrad medvetandegrad av okänd orsak, patienter med problem som påverkar andningscentrum eller andningsfunktion eller som har förhöjt intrakraniellt tryck.

- Tramadol kan orsaka abstinenssymtom vid terapeutiska doser. Tolerans samt psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. Hos patienter med tendens till drogmisbruk eller -beroende bör behandlingen ske under korta perioder under strikt medicinsk övervakning.
- När en patient inte längre behöver behandling med tramadol är det lämpligt att dosen trappas ned gradvis för att undvika abstinenssymtom.
- Symtom på abstinensreaktioner liknande de som uppstår vid utsättning av opiater är: agitation, ångest, nervositet, sömnsvårighet, hyperkinesi, tremor och symtom från magtarmkanalen.
- Vid rekommenderade doser är det osannolikt att tramadol orsakar kliniskt relevant andningsdepression. Försiktighet bör dock iaktas när tramadol ges till patienter med befintlig andningsdepression eller kraftig bronksekretion samt patienter som samtidigt tar CNS-depressiva medel.
- Detta läkemedel innehåller sackarosmonostearat som är en källa till sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning är kontraindicerad med:

- icke-selektiva MAO-hämmare: risk för serotonergt syndrom: diarré, takykardi, svettning, tremor, förvirring samt koma
- selektiva MAO-A-hämmare: extrapolering från icke-selektiva MAO-hämmare: risk för serotonergt syndrom: diarré, takykardi, svettning, tremor, förvirring samt koma
- selektiva MAO-B-hämmare: central excitation, symtom som påminner om serotonergt syndrom: diarré, takykardi, svettning, tremor, förvirring samt koma.

Om patienten nyligen har behandlats med MAO-hämmare bör två veckor ha passerat innan behandling med tramadol sätts in (se 4.3 Kontraindikationer).

Samtidig användning rekommenderas inte med:

- Alkohol: Alkohol ökar den sedativa effekten av opioidanalgetika. Effekten på vakenheten kan göra det farligt att framföra fordon och hantera maskiner. Undvik intag av alkoholhaltiga drycker och läkemedel innehållande alkohol.
- Karbamazepin och andra enzyminducerare: Risk för reducerad effekt och kortare verkningstid på grund av lägre plasmakoncentrationer av tramadol.
- Opioidagonister/-antagonister (buprenorfin, nalbufin, pentazocin): Minskad smärtlindrande effekt genom att effekten blockeras vid receptorerna med risk för att abstinenssyndrom uppträder.

Samtidig användning som måste tas hänsyn till:

- Samtidig terapeutisk användning av tramadol och serotonerga läkemedel, exempelvis selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan leda till serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).
- Andra opioidderivat (inklusive hostdämpande läkemedel och ersättningsbehandlingar) samt barbiturater. Förhöjd risk för andningsdepression som kan leda till döden vid överdos.

- Andra CNS-depressiva läkemedel, exempelvis opioiderivat (inklusive hostdämpande läkemedel och ersättningsbehandlingar), barbiturater, bensodiazepiner, andra anxiolytika, hypnotika, sedativa antidepressiva, sedativa antihistaminer, neuroleptika, centralt verkande blodtryckssänkande medel, talidomid och baklofen. Dessa läkemedel kan orsaka förstärkt central depression. Effekten på vakenheten kan göra det farligt att framföra fordon och hantera maskiner.
- Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall till följd av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och behandlingstiden bör begränsas (se avsnitt 4.4).
- På grund av rapporter om förhöjda INR-värden bör protrombintid utvärderas regelbundet, baserat vad som är medicinskt lämpligt, när tramadol och warfarinliknande ämnen administreras tillsammans.
- Andra läkemedel som är kända CYP3A4-hämmare, exempelvis ketokonazol och erytromycin, kan hämma metaboliseringen av tramadol (N-demetylering) och sannolikt även metaboliseringen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av en sådan interaktion har inte studerats.
- Tramadol kan inducera konvulsioner och öka risken för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva, antipsykotika och andra läkemedel som sänker kramptröskeln (exempelvis bupropion, mirtazapin, tetrahydrokannabinol) ska orsaka konvulsioner.
- I ett begränsat antal studier gav pre- eller postoperativ administrering av den antiemetiska 5-HT₃-antagonisten ondansetron ett ökat behov av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av Tramium bör helst undvikas under graviditetens första trimester. Från den andra trimestern är användning med försiktighet möjlig vid enstaka tillfällen.

Data gällande missbildningar hos människa till följd av tramadol som ges under graviditetens första trimester är otillräckliga. Djurstudier visade inte några fosterskadande effekter men vid höga doser uppstod fostertoxicitet till följd av maternotoxicitet (se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Liksom andra opioida analgetika:

Kronisk användning av tramadol under första trimestern kan, oavsett dos, inducera abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet. Höga doser i slutet av graviditeten kan, även vid kortvarig behandling, inducera andningsdepression hos det nyfödda barnet.

Amning

Cirka 0,1 % av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Under den omedelbara post-partumperioden motsvarar detta, för orala dagliga doser till modern på upp till 400 mg, att den genomsnittliga mängden tramadol som intas av det ammande barnet är 3 % av moderns viktjusterade dos. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningen eller alternativt bör amningen avbrytas under behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos tramadol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tramadol kan orsaka dåsigthet. Alkohol och andra läkemedel som dämpar det centrala nervsystemet kan förstärka denna effekt. Patienter som påverkas bör inte köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel, vilka båda förekom hos mer än 10 % av patienterna.

Hjärta och blodkärl:

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): kardiovaskulär dysreglering (palpitation, takykardi, postural hypotoni eller kardiovaskulär kollaps). Dessa biverkningar kan framför allt uppstå vid intravenös administrering samt hos patienter som står under fysisk stress.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): bradykardi, förhöjt blodtryck.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$): yrsel.

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): huvudvärk, somnolens.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): aptitförändringar, parestesier, tremor, andningsdepression, epileptiforma kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope.

Om de rekommenderade doserna överskrids avsevärt och om andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5) kan andningsdepression uppstå.

Epileptiforma kramper 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

Psykiska störningar:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): hallucinationer, förvirring, sömnrubbningar, ångest och mardrömmar. Psykiska biverkningar kan uppstå efter administrering av Tramium och dessa kan variera individuellt med avseende på intensitet och art (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa omfattar humörförändringar (vanligen upprymdhet, ibland dysfori), förändrad aktivitetsnivå (vanligtvis minskad aktivitet, ibland ökad) samt förändringar av kognitiv och sensorisk kapacitet (t.ex. beslutsbeteende, perceptionsstörningar). Beroende kan uppkomma.

Ögon:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): dimsyn.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): dyspné.

Förvärrad astma har rapporterats men något kausalt samband har inte fastställts.

Ingen känd frekvens: hicka.

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$): illamående.

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): kräkningar, förstoppning, muntorrhet.

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): kväljningar, irritation i magtarmkanalen (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): svettning.

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): hudreaktioner (t.ex. klåda, utslag, urtikaria).

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): motorisk svaghet.

Lever och gallvägar:

I några få fall har förhöjda leverenzymvärden rapporterats som tidsmässigt sammanfallit med terapeutisk användning av tramadol.

Njurar och urinvägar:

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): miktionsstörningar (miktionssvårigheter, dysuri och urinretention).

Allmänna symtom:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$): trötthet.

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): allergiska reaktioner (t.ex. dyspné, bronkspasm, väsande andning, angioneurotiskt ödem) och anafylaxi, abstinensreaktioner liknande de som uppstår vid utsättning av opiat: agitation, ångest, nervositet, sömnsvårighet, hyperkinesi, tremor och symtom från magtarmkanalen. Andra symtom som i sällsynta fall har setts vid utsättning av tramadol är: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus och ovanliga symtom.

Metabolism och nutrition:
Ingen känd frekvens: hypoglykemi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Liksom för andra opioida analgetika är typiska symtom på överdos sammandragning av pupillerna, kräkning, kardiovaskulär kollaps, sedering och koma, anfall och andningsdepression.

Stödjande åtgärder bör vidtas: luftvägarna bör hållas öppna och de kardiovaskulära funktionerna bör stödjas. Vid andningsdepression kan naloxon användas som antidot. Kramper kan kontrolleras med diazepam.

Tramadol avlägsnas endast i mycket låg grad från serum genom hemodialys eller blodfiltrering. Det är därför inte tillräckligt att enbart utföra hemodialys eller blodfiltrering för att behandla akut tramadolförgiftning.

Eliminering av icke-absorberat läkemedel genom magsäckstömning är användbar, i synnerhet när en depotberedning har tagits.

Serotonergt syndrom har också rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, ATC-kod: N02AX02

Tramadol är ett centralt verkande analgetikum. Tramadol är en icke-selektiv, ren agonist till μ -, δ - och κ -opioideceptorer som binder mest effektivt till μ -receptorn. Andra faktorer som bidrar till den smärtlindrande effekten är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och ökad frisättning av 5-HT.

Tramadol har en hostdämpande effekt. Till skillnad från morfin ger tramadol inom ett brett smärtlindrande dosintervall inte upphov till andningsdepression. Tramadol påverkar inte magtarmkanalens motilitet och dess effekter på det kardiovaskulära systemet är lindriga. Tramadol uppges ha 1/10–1/6 av morfins potens.

Den antinociceptiva effekten av Tramium har påvisats hos patienter med osteoartrit.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

– Absorption: Tramadol absorberas nästan fullständigt vid oral administrering och den absoluta biotillgängligheten är omkring 70 %. Tramadol metaboliseras till O-desmetyltramadol som har visats ha en smärtlindrande effekt i gnagare. Halveringstiden för eliminering av tramadol är omkring 6 timmar. Tramiumkapslarna gör dock att halveringstiden ökar till 9 timmar på grund av den långa absorptions tiden.

När en enstaka kapsel Tramium 200 mg gavs till fastande patienter erhöles den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) 299,59 ng/ml (inom intervallet 240–300 ng/ml). Ett medianvärde för T_{max} på 9,59 timmar (9–12 timmar) var relaterat till detta. Efter att dosen hade anpassats var biotillgängligheten av tramadol från en kapsel Tramium 200 mg fullständig och jämförbar med 50 mg tramadol med omedelbar frisättning. I närvaro av mat bibehölls Tramiumkapslarnas egenskaper gällande tillgänglighet och kontrollerad frisättning utan några tecken på dosdumpning.

Dessutom har en steady state-studie visat att kapslar med 200 mg Tramium har en biotillgänglighet som motsvarar ett läkemedel som absorberas omedelbart (kapsel med omedelbar frisättning 50 mg). Spridningen av patienterna som deltog i studien var inte större än för referensgruppen.

– Distribution: Tramadol har hög vävnadsaffinitet med en skenbar distributionsvolym på 203 ± 40 liter efter oral dosering hos friska frivilliga. Proteinbindningen är begränsad till 20 %.

– Metabolism: Hos människor metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering och konjugering av O-demetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktivt. Det är betydande kvantitativa skillnader mellan de övriga metaboliterna för olika individer. Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurexperiment har visat att O-desmetyltramadol är 2–4 gånger mer potent än modersubstansen. Dess halveringstid $t_{1/2\beta}$ (6 friska frivilliga) är 7,9 timmar (intervall 5,4–9,6 timmar) och är ungefär samma som för tramadol.

Hämning av en eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6, som är involverade i metaboliseringen av tramadol, kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit.

– Eliminering: Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan fullständigt via njurarna. Kumulativ urinutsöndring är 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- eller njurfunktion kan halveringstiden vara något förlängd. Hos patienter med levercirros har elimineringshalveringstider på $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol) observerats samt i ett extremfall 22,3 timmar respektive 36 timmar. Hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 5 ml/min) var värdena $11 \pm 3,2$ timmar respektive $16,9 \pm 3$ timmar samt i ett extremfall 19,5 timmar respektive 43,2 timmar.

– Linjäritet/icke-linjäritet: Tramadol har en linjär farmakokinetisk profil inom det terapeutiska dosintervallet. En proportionalitetsstudie av enstaka doser har bekräftat ett linjärt farmakokinetiskt svar (i relation till tramadol och O-desmetyltramadol) efter administrering av kapslar med 100 mg, 150 mg respektive 200 mg.

Förhållandet mellan serumkoncentrationerna och den analgetiska effekten är dosberoende men varierar betydligt i enstaka fall. En serumkoncentration på 100–300 ng/mg är vanligtvis effektiv.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier av tramadol i råtta och kanin har inte uppvisat några fosterskadande effekter. Dock påvisades embryotoxicitet i form av fördröjd benbildning. Fertiliteten, den reproduktiva förmågan samt avkommans utveckling påverkades inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Mikrokristallin cellulosa

Sackarosmonostearat

Hypromellos

Talk

Polysorbat 80
Polyakrylat
Simetikon
Magnesiumstearat

Kapsels hölje:

Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)
Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inte några speciella förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20, 30, 50, 60 och 100 hårda kapslar i blisterförpackning (PVC/aluminium).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i alla medlemsstater.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires SMB S.A.
26-28 rue de la Pastorale
B-1080 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16712

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 februari 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.01.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
(<http://www.fimea.fi>)