

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramal 100 mg/ml tipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tramadolihydrokloridi.

Tippapullo 10 ml

1 ml liuosta (vastaa 40 tippaa) sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaineet: 1 ml liuosta sisältää 200 mg sakkaroosia (ks. kohta 4.4) ja 1 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia (risiiniöljyä).

Annospumppupullo 50 ml tai 96 ml

1 ml liuosta (vastaa 8 annospumpun painallusta) sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaineet: 1 ml liuosta sisältää 200 mg sakkaroosia (ks. kohta 4.4) ja 1 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia (risiiniöljyä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tipat, liuos.

Väritön tai hieman kellertävä, hieman viskoosi, piparmintun ja aniksen makuinen ja tuoksuinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Tramal tipat, liuos tippapullossa

Annostus määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Yleensä tulee käyttää pienintä analgeettisesti vaikuttavaa annosta. Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Tramalin annostus on seuraava:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Aloitusannos on 50–100 mg tramadolihydrokloridia. Tämän jälkeen voidaan antaa 50–100 mg 4–6 tunnin välein. Maksimiannos vuorokaudessa on 400 mg tramadolihydrokloridia, eikä sitä pidä ylittää kuin poikkeuksellisissa hoitotilanteissa.

Akuutin kivun hoidossa tarvitaan yleensä 100 mg aloitusannos. Kroonisen kivun hoidossa suositeltava aloitusannos on 50 mg.

Lapset 1-vuotiaasta alkaen:

Kerta-annos on 1-2 mg/kg. Maksimiannos vuorokaudessa on 8 mg tramadolihydrokloridia painokiloa kohti, tai 400 mg tramadolihydrokloridia päivässä, eikä pienempää näistä annoksista tule ylittää.

Painokilojen mukainen annostusohje lapsille 1-vuotiaasta alkaen:

Ikä (lähinnä oleva)	Painokilo	Kerta-annoksen tippamäärä (1–2 mg/kg)
1 vuosi	10 kg	4–8
3 vuotta	15 kg	6–12
6 vuotta	20 kg	8–16
9 vuotta	30 kg	12–24
11 vuotta	45 kg	18–36

Tramal-tipat voidaan ottaa pienen nestemäärän kera tai imeyttää ne sokeripalaan. Ne voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niistä riippumatta.

Tramadolihydrokloridin määrä tippoittain:

Tippojen lukumäärä	Tramadolihydrokloridia
1 tippa	2,5 mg
5 tippaa	12,5 mg
10 tippaa	25 mg
15 tippaa	37,5 mg
20 tippaa	50 mg
25 tippaa	62,5 mg
30 tippaa	75 mg
35 tippaa	87,5 mg
40 tippaa	100 mg

Tramal tipat, liuos annospumppullossa

Annostus määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Yleensä tulee käyttää pienintä analgeettisesti vaikuttavaa annosta. Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Tramalin annostus on seuraava:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Aloitusannos on 50–100 mg tramadolihydrokloridia. Tämän jälkeen voidaan antaa 50–100 mg 4–6 tunnin välein. Maksimiannos vuorokaudessa on 400 mg tramadolihydrokloridia, eikä sitä pidä ylittää kuin poikkeuksellisissa hoitotilanteissa.

Akuutin kivun hoidossa tarvitaan yleensä 100 mg aloitusannos. Kroonisen kivun hoidossa suositeltava aloitusannos on 50 mg.

Lapset 1-vuotiaasta alkaen:

Kerta-annos on 1–2 mg/kg. Maksimiannos vuorokaudessa on 8 mg tramadolihydrokloridia painokiloa kohti, tai 400 mg tramadolihydrokloridia päivässä, eikä pienempää näistä annoksista tule ylittää.

Lapsille tippapullo on suositeltavampi kuin annospumppupullo, koska tippapullostta voidaan annostella tarkasti kehon painon mukaan.

Tramal-tipat voidaan ottaa pienen nestemäärän kera tai imeyttää ne sokeripalaan. Ne voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niistä riippumatta.

Tramal-tipat annostellaan joko tippapullostta tai annospumppullostta. Huomioithan, että 1 painallus annospumpusta ei vastaa 1 tippaa tippapullostta. Katso alla olevasta taulukosta tarkemmat tiedot:

Pumpun painallusten määrä	Tramadolihydrokloridia	Vastaava määrä tippoina
1 painallus	12,5 mg	5 tippaa
2 painallusta	25 mg	10 tippaa

3 painallusta	37,5 mg	15 tippaa
4 painallusta	50 mg	20 tippaa
5 painallusta	62,5 mg	25 tippaa
6 painallusta	75 mg	30 tippaa
7 painallusta	87,5 mg	35 tippaa
8 painallusta	100 mg	40 tippaa

Tramalia ei tule missään olosuhteissa käyttää kauemmin kuin on ehdottomasti välttämätöntä. Mikäli sairauden luonne ja vaikeusaste edellyttävät kivun pitkäaikaishoitoa Tramalilla, potilaan tilannetta on huolellisesti ja säännöllisesti seurattava (ja mahdollisesti pidettävä hoitotaukoja), jotta selviää, missä määrin hoidon jatkaminen on tarpeen.

Ikääntyneet potilaat

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa ikääntyneille, korkeintaan 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinistä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiaille potilaille tramadolien poistuminen elimistöstä saattaa hidastua. Täten annosteluväliä on tarpeen mukaan pidennettävä potilaan tilanteen mukaisesti. Suositeltava maksimivuorokausiannos on 300 mg.

Munuaisten vajaatoiminta, dialyysihoito ja maksan vajaatoiminta

Tramadolia ei tule antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta. Keski vaikeassa vajaatoiminnassa tulee vakavasti harkita annosteluvälin pidentämistä. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, suositellaan 12 tunnin annosväliä ja jos kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, ei tramadolien käyttöä suositella lainkaan.

4.3 Vasta-aiheet

Tramadolia ei pidä antaa potilaille,

- jotka ovat yliherkkiä tramadolille tai valmisteiden apuaineille
- joilla on akuutti alkoholi-, unilääke-, analgeetti-, opioidi- tai psykenlääkemyrkytys
- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5)
- joiden epilepsia ei ole lääkityksellä hallinnassa
- jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min).

Tramadolia ei pidä käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadolin käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilaille, joilla on todettu jokin seuraavista: opioidiriippuvuus, päähän kohdistunut vamma, sokkitila, selittämätön tajunnan tason lasku, hengitystoiminnan häiriöitä tai kallonsisäisen paineen nousu.

Valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Kouristuksia on todettu joillakin potilaille, jotka ovat saaneet tramadolialla suositelluilla annostasoilla. Vaara saattaa olla suurempi, jos tramadolianokset ylittävät suurimman suositellun vuorokausiannoksen (400 mg). Lisäksi tramadoli saattaa lisätä epileptisten kouristusten vaaraa potilaille, jotka käyttävät muita epileptistä kohtauskynnystä alentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotilaita tai epileptisille kohtauksille tai muille kouristuksille alttiita potilaita tulee ainoastaan pakottavissa tapauksissa hoitaa tramadolilla.

Tramadoli aiheuttaa harvoin riippuvuutta. Pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilaille Tramal-hoidon tulee olla lyhytkestoista ja tapahtua tarkassa lääkärin valvonnassa.

Tramadoli ei sovellu korvaushoidoksi opioidiriippuvaisille potilaille. Vaikka tramadoli on

opioidiagonisti, sillä ei voida estää morfiinivieroituksen oireita.

Valmiste sisältää apuaineena risiiniöljyä 1 mg/ml. Ohjeen mukainen vuorokausiannos sisältää 0,125-4 mg risiiniöljyä. Suuret risiiniöljyannokset voivat aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, koliikkeja, laksatiivisen vaikutuksen tai ulostamispakon. Valmistetta ei tästä syystä pidä antaa potilaille, joilla on suolen obstruktio.

Valmiste sisältää apuaineena sakkaroosia 200 mg/ml. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolia ei tule käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

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

Tramadolin käyttö yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden tai alkoholin kanssa saattaa voimistaa keskushermostovaikutuksia (ks. kohta 4.8).

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

Tramadolin käyttö yhdessä agonisti-antagonististen valmisteiden (esim. buprenorfiinin, nalbufiinin, pentatsosiinin) kanssa ei ole suositeltavaa, sillä puhtaan agonistin analgeettinen vaikutus saattaa teoriassa tällöin heikentyä.

Tramadoli voi saada aikaan kouristuksia ja voimistaa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien, trisyklisten masennuslääkkeiden, antipsykoottien ja muiden epileptistä kohtauskynnystä alentavien lääkkeiden kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

Yksittäistapauksina on raportoitu serotoniinioireyhtymän kehittymistä potilaille, jotka samanaikaisesti ovat käyttäneet tramadolia muiden serotoninergisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai MAO:n estäjien kanssa. Serotoniinioireyhtymä voi ilmetä esimerkiksi sekavuutena, kiihtyneisyytenä, kuumeena, hikoiluna, ataksiana, hyperrefleksiana, myoklonuksena ja ripulointina. Serotoninergisten lääkkeiden käytön lopettaminen yleensä nopeasti helpottaa oireita. Tilanteen vaatima lääkehoito riippuu oireiden luonteesta ja vaikeudesta.

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

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

Rajatussa määrässä tutkimuksia pahoinvointilääke ondansetronin (5-HT₃ antagonistin) käyttö pre- tai postoperatiivisesti lisäsi tramadolin tarvetta postoperatiivisesta kivusta kärsivillä potilailla.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadolialtistukset ovat aiheuttaneet muutoksia sikiön elinten kehitymisessä ja luun muodostumisessa sekä neonataalikuolleisuutta. Teratogeenisia vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolin käytön turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa ja tästä syystä Tramalia ei pidä käyttää raskausaikana.

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

Imetysaikana noin 0,1 % äidin saamasta annoksesta erittyy rintamaitoon. Tramadolin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Tavallisesti rintaruokintaa ei tarvitse keskeyttää yksittäisen tramadoliannoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramal saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä. Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä muiden psykotrooppisten aineiden, erityisesti alkoholin kanssa. Tramadoli voi aiheuttaa joillekin potilaille myös vapinaa, näköhäiriöitä tai havaintohäiriöitä. Jos oireita ilmenee, ajamisesta ja koneiden käyttämisestä on syytä pidättäytyä.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleiset (>1/10)
- Yleiset (>1/100, <1/10)
- Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)
- Harvinaiset (>1/10 000, <1/1000)
- Hyvin harvinaiset (<1/10 000)
- Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, painajaiset. Psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöstä toiseen voimakkuudeltaan ja luonteeltaan (riippuen persoonallisuudesta ja lääkityksen kestosta), voi ilmetä. Näitä ovat mielialan muutokset (tavallisesti elatio, toisinaan dysforia), aktiivisuuden muutokset (tavallisesti vähentyminen, toisinaan lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Riippuvuutta voi ilmetä.
Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus
	Yleinen	Päänsärky, tokkuraisuus

	Harvinainen	Ruokahalun muutokset, parestesiat, vapina, hengityslama, epileptiformiset kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen. Hengityslamaa voi ilmetä jos tramadolin suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Epileptiformisia kouristuksia on tavattu korkeiden tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskyynnystä alentavan lääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Hyvin harvinainen, tuntematon	Puhehäiriö
Silmät	Harvinainen	Näön hämärtyminen
	Hyvin harvinainen, tuntematon	Mydriaasi
Sydän	Melko harvinainen	Säätelyhäiriöt (palpitaatio, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia voi ilmetä etenkin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä ja fyysisesti rasittuneilla potilailla.
	Harvinainen	Bradykardia, verenpaineen nousu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Dyspnea
	Hyvin harvinainen, tuntematon	Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu, ummetus, suun kuivuminen
	Melko harvinainen	Oksentamistunne, vatsaärtytys (paineentunne, turvotus), ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen, tuntematon	Yksittäistapauksina on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista, joka on ilmennyt tramadolin terapeutin käytön aikana.
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Hikoilu
	Melko harvinainen	Ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosrokko)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihashoikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsaamisen häiriöt (kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsaumpi)
Yleisoreet ja	Yleinen	Väsytys

antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, keuhkoputkien ahtautuminen, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen ödeema) ja anafylaksia. Vieroitusoireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi ilmetä (kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina, mahaoireet). Muita hyvin harvinaisia vieroitusoireita voivat olla paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, harhaluulot, itsensä ja/tai ympäristön epätodelliseksi kokeminen, vainoharhaisuus).
--------------------------------	-------------	--

4.9 Yliannostus

Oireet

Tramadolimyrkytyksen oireet ovat periaatteessa samankaltaisia kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti mioosi, oksentelu, pyörtyminen, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdys).

Hoito

Tilanteessa sovelletaan yleisiä ensiaputoimenpiteitä. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraation vaara), ja hengitystä sekä verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla. Eläinkokeissa naloksonilla ei ole ollut vaikutusta kouristuksiin, joten kouristustapauksessa potilaalle tulee antaa laskimoon diatsepaamia.

Lääkehiilen antoa tai mahahuuhtelua suositellaan 2 tunnin sisällä suun kautta otetun tramadolien yliannostuksesta. Ruoansulatuskanavan dekontaminaatiosta voi olla hyötyä myös myöhäisemmässä vaiheessa, mikäli on yliannosteltu poikkeuksellisen suuri määrä tramadolia tai hitaasti lääkeainetta vapauttavia valmisteita.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut opioidit, ATC-koodi: N02AX02

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opiaattianalgeetti. Se on epäselektiivinen puhdas myy-, delta- ja kappa-reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti myyreseptoriin. Tramadoli vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin eritystä.

Tramadolilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei ole laajalla analgeettisella annosalueella hengitystoimintaa lamaavaa vaikutusta. Myös vaikutus ruoansulatuskanavan motiliteettiin on vähäisempi. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolien vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10 - 1/6 morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesta Tramal-kapselien annoksesta imeytyy yli 90 %. Kapselien biologinen hyötyosuus on 68 ± 13 %, 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 %. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan n. 2 tunnissa kapseleiden nauttimisen jälkeen.

Tramal-kapselien ja tippojen farmakokineettiset ominaisuudet eivät merkittävästi poikkea toisistaan. Niiden biologinen hyötyosuus on sama. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan n. 1 tunnissa tippojen nauttimisen jälkeen.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti (jakautumistilavuus 203 ± 40 l). Noin 20 % tramadolista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

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

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) on suunnilleen sama kuin tramadolin.

CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien tramadolin metaboliasta vastaavien isoentsyymien inhibitio voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei toistaiseksi ole raportoitu.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyy virtsan mukana. Tramadolin eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia riippumatta antotavasta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla noin 1,4 kertaa pidempi. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaikojaksi saatiin $13,3 \pm 4,9$ h (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ h (O-demetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 h ja 36 h. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) vastaavat keskiarvot olivat $11 \pm 3,2$ h ja $16,9 \pm 3$ h sekä äärimmäiset arvot 19,5 ja 43,2 h.

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Tramadolin antaminen 50 mg/kg/vrk ja sitä suurempina annoksina aiheutti myrkytysvaikutuksia tiineissä rotissa ja lisäsi vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Poikasissa tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä ja vaginan sekä silmien avautumisen viivästymistä. Aine ei vaikuttanut urosten

fertiliteettiin. Suuret annokset (50 mg/kg/vrk tai sitä suuremmat annokset) vähensivät naaraiden tiineysfrekvenssiä. Tramadoliannos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat myrkytysvaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustoepämuodostumia niiden poikasissa.

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

Tramadolihydrokloridin karsinogeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu kasvainten ilmenemisen lisääntymistä tramadolialtistuksessa. Hiirillä hepatosyytiadenooman ilmeneminen lisääntyi uroksilla annoksella ≥ 15 mg/kg (annoksesta riippuvainen, tilastollisesti ei-merkittävä lisääntyminen) ja keuhkokasvainten ilmeneminen lisääntyi naarailla kaikilla annostustasoilla (tilastollisesti merkittävä, mutta annoksesta riippumaton lisääntyminen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kaliumsorbaatti
Glyseroli 85 %
Propyleeniglykoli
Sakkarooosi
Natriumsyklamaatti
Sakkariininaatrium
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Minttuöljy, vähämentolinen
Anisaromi, keinotekoinen
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (+15 – +25 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 ml ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa muovinen tippa-annostelija ja turvasuljin.
50 ml tai 96 ml ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa muovinen annospumppu.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita hävittämiseen liittyen.

Käsittelyohjeet:

Tippapullo:

Tramal-tippapullossa on lapsiturvallinen kierrekorkki. Avataksesi pullon paina korkkia alaspäin ja kierrä auki. Kierrä korkki tiukasti paikoilleen käytön jälkeen.

Pidä tippapulloa ylösalaisin ja kopauta sormella kevyesti pullon pohjaa, kunnes ensimmäiset tipat tulevat näkyviin.

Pumppupullo:

Ennen kuin otat ensimmäisen annoksen pumppupullostasi, paina annospumppua muutaman kerran, kunnes pullostasi tulee tippa liuosta. Laita lusikka tai lääkemuki annospumpun suuaukon alle ja paina pumppua. Yksi pumppaus vapauttaa 0,125 ml liuosta, joka sisältää 12,5 mg tramadolihydrokloridia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12688

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.12.1997/8.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.11.2010