

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Retard Hexal 100 mg depottabletti
Tramadol Retard Hexal 200 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tramadol Retard Hexal 100 mg:

Yksi depottabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää 56,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Tramadol Retard Hexal 200 mg:

Yksi depottabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää 112,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

100 mg:

Litteä ja pyöreä, kaksikerroksinen, viistoreunainen depottabletti. Pintakerros on valkoinen ja hitaasti vapautuva kerros on vihreä. Tabletin toisella puolella on merkintä ”TR/100R”.

200 mg:

Litteä ja pyöreä, kaksikerroksinen, viistoreunainen depottabletti. Pintakerros on valkoinen ja hitaasti vapautuva kerros on vihreä. Tabletin toisella puolella on merkintä ”TR/200R”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikeiden ja vaikeiden kiputilojen hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuherkkyyden mukaan. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Annossuositukset ovat suuntaa-antavia. Potilaalle tulee aina antaa pienin mahdollinen annos, jolla kipu pysyy tehokkaasti hallinnassa. Kroonisen kivun hoidon tulisi tapahtua kiinteän annosteluaikataulun mukaisesti.

Aloitusannos on yleensä 100 mg tramadolihydrokloridia (depottablettina) kahdesti vuorokaudessa (aamuisin ja iltaisin). Jos kivunlievitys ei ole riittävä, annosta voidaan suurentaa tasolle 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai 200 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annosvälin tulee olla vähintään 8 tuntia.

Pediatriset potilaat

Tramadolidepottabletit eivät sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Ikäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi ja maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Depottabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa jakaa eikä pureskella. Tabletit niellään riittävän nestemäärän kanssa, ja ne voidaan ottaa aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Tramadoli hydrokloridi on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadoli hydrokloridia saa käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen

- jos potilaalla on opioidiriippuvuus
- jos potilaalla on pään vamma, sokki, tuntemattomasta syystä alentunut tajunnan taso
- jos potilaalla on hengityskeskusten tai hengitystoiminnan häiriö
- jos potilaalla on kohonnut aivopaine
- jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Opiiaateille herkkillä potilailla tramadolihydrokloridia saa käyttää vain varoen.

CYP2D6-metabolia

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien sivuvaikutusten kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vaikeissa tapauksissa potilas voi oirehtia verenkierron tai hengityksen lamaantumista, joka voi uhata henkeä ja erittäin harvoin johtaa kuolemaan.

Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu alla:

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

Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla

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

Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt

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

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Jos potilaalla on taipumusta lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeriippuvuuteen, tramadolihydrokloridihoitoa tulee antaa vain lyhytaikaisesti huolellisen lääketieteellisen seurannan alaisena.

Tramadolihydrokloridi ei sovi opioidiriippuvaisten potilaiden korvaushoitoon. Tramadoli on opioidiagonisti, mutta se ei hillitse morfiinin vieroitusoireita.

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

Suositusannoksia käytettäessä tramadolia saavilla potilailla on ilmoitettu kouristuskohtauksia.

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

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

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

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

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

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolihydrokloridia ei tule antaa samanaikaisesti monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

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

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

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

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

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

Muut morfiini johdokset (mm. yskänlääkkeet, korvaushoidot), bentsodiatsepiinit, barbituraatit: yliannostustapauksissa mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman riski suurenee.

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

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.

Tramadolin ja serotoninergisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotoninergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini. Serotoniinisyndrooma on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani nykimäkouristus (klonus)
- indusoitu tai silmän nykimäkouristus, johon liittyy kiihtyneisyys ja runsas hikoilu
- vapina ja heijastevilkkaus
- suurentunut lihasjänteys, johon liittyy ruumiinlämpö $>38^{\circ}\text{C}$ sekä indusoitu tai silmän nykimäkouristus

Serotoninerigisten lääkevalmisteiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti. Hoito riippuu oireista ja niiden vaikeusasteesta.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti tramadolihydrokloridia ja kumariinijohdannaisia (esim. varfariini), sillä joillakin potilailla on ilmoitettu INR-arvon nousua, suuria verenvuotoja ja mustelmanmuodostusta.

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

Tramadolihydrokloridin analgeettinen vaikutus välittyy osittain noradrenaliinin takaisinoton eston ja serotoniinin (5-HT) vapautumisen tehostumisen kautta. Kun rajallisessa määrässä tutkimuksia annettiin oksentelua hillitsevää 5-HT₃-antagonisti ondansetronia pre- ja postoperatiivisesti, tramadolihydrokloridiannosta piti suurentaa hoidettaessa postoperatiivista kipua. Tutkimuksia ei ole tehty, mutta voidaan olettaa että myös muut 5-HT₃-antagonistit aiheuttavat samantyyppisiä yhteisvaikutuksia tramadolihydrokloridin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa ei ole havaittu viitteitä tramadolin vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

Eläinkokeet eivät osoittaneet tramadolin vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myös ohjeiden mukaan otettuna tramadolihydrokloridi saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, esimerkiksi uneliaisuutta, huimausta ja näön hämärtymistä, ja saattaa täten vaikuttaa reaktiokykyyn siinä määrin, että kyky ajaa autoa, käyttää koneita tai työskennellä vaarallisessa ympäristössä heikentyy. Tämä koskee erityisesti samanaikaista alkoholin ja muiden psykotrooppisten aineiden käyttöä. Jos tramadolihydrokloridi heikentää potilaan reaktiokykyä, häntä tulee varoittaa ajamasta autoa ja käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset (>1/10)

Yleiset (>1/100, <1/10)

Melko harvinaiset (>1/1 000, <1/100)

Harvinaiset (>1/10 000, <1/1 000)

Hyvin harvinaiset (<1/10 000)

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: ruokahalun muutokset

Yleisyys tuntematon: hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

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

Vaikeusasteeltaan ja luonteeltaan yksilöllisiä psyykkisiä haittavaikutuksia voi esiintyä tramadolihydrokloridin ottamisen jälkeen (persoonallisuudesta ja hoidon kestosta riippuen). Näitä ovat mielialan muutokset (yleensä euforinen mieliala, joskus dysforia), aktiivisuustason muutokset (yleensä aktiivisuuden väheneminen, joskus lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokyvyn muutokset, havaintokyvyn häiriöt).

Tramadolihydrokloridin käyttö voi aiheuttaa riippuvuutta (ks. kohta 4.4).

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

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus

Yleiset: päänsärky, uneliaisuus

Harvinaiset: parestesiat, vapina, kouristukset, tahattomat lihassupistukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen, puhehäiriöt

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

Silmät

Harvinaiset: näön hämärtyminen, mustuaisten laajentuminen, mustuaisten supistuminen

Sydän

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (sydämentykytys, tihentynyt syke)

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

Harvinaiset: bradykardia

Verisuonisto

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

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: hengityslama, hengenahdistus

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

Astman pahenemista on myös ilmoitettu, mutta syy-yhteyttä tramadolihydrokloridiin ei ole vahvistettu.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: ummetus, suun kuivuminen, oksentelu

Melko harvinaiset: yökkäily, ruoansulatuskanavan vaivat (paineen tuntu vatsassa, turvotus), ripuli

Maksa- ja sappi

Hyvin harvinaiset: maksaentsyymiarvojen nousua on ilmoitettu temporaalisessa yhteydessä tramadolihydrokloridin terapeuttiseen käyttöön.

Iho- ja ihonalainen kudος

Yleiset: voimakas hikoilu

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma, nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: motorinen heikkous

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: virtsaamishäiriöt (dysuria ja virtsaumpi)

Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: väsymys.

Tutkimukset

Harvinaiset: verenpaineen kohoaminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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 tramadolihydrokloridimyrkytyksen oireet ovat samankaltaisia kuin keskushermostoon vaikuttaville kipulääkkeille (opioideille) tyypilliset oireet. Näitä ovat etenkin miöosi, oksentelu, verenkierron romahtaminen, tajunnantason häiriöt koomaan asti, kouristukset ja hengityslama hengityspysähdykseen asti.

Hoito

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

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

Jos myrkytys on aiheutunut perorallisista lääkemuodoista, maha-suolikanavan puhdistamista lääkehiilellä tai mahahuuhtelulla suositellaan vain, jos tramadolihydrokloridin ottamisesta on kulunut korkeintaan 2 tuntia. Myöhemmin tehtävästä maha-suolikanavan puhdistuksesta saattaa olla hyötyä myrkytystapauksissa, joissa depotmuotoisia valmisteita on otettu poikkeuksellisen suuri määrä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, muut opioidit
ATC-koodi: N02AX02

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Tramadolihydrokloridilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolihydrokloridilla ei ole hengitystä lamaavaa vaikutusta laajalla analgeettisella annosalueella. Myös ruoansulatuskanavan motiliteettiin kohdistuu pienempi vaikutus. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä lieviä. Tramadolihydrokloridin tehon on ilmoitettu olevan 1/10 (kymmenesosa) – 1/6 (kuudesosa) verrattuna morfiiniin.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen tramadoli imeytyy yli 90-prosenttisesti. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Imeytyneen tramadolin ja muuttumattomassa muodossa olevan tramadolin määrän ero johtuu todennäköisesti vähäisestä ensikierron metaboliasta. Ensikierron metabolia on enintään 30 % oraalisen annostelun jälkeen.

Tramadolilla on suuri affiniteetti kudoksiin ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Tramadoli sitoutuu proteiineihin noin 20-prosenttisesti.

100 mg tramadolidepottablettien annon jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{\max} 141 ± 40 ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua. 200 mg tramadolidepottablettien annon jälkeen C_{\max} 260 ± 62 ng/ml saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Tramadoli läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Tramadolia ja sen O-desmetyyli johdosta havaitaan rintamaidossa hyvin pieniä määriä (vastaavasti 0,1 % ja 0,02 % annoksesta).

Biotransformaatio

Tramadoli metaboloituu ihmisellä pääasiassa N- ja O-demetylaation kautta sekä O-demetylaatiotuotteiden

glukuronikonjugaation kautta. Vain O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien suhteen yksilöiden välillä esiintyy merkittäviä määrällisiä eroja. Tähän mennessä virtsasta on tavattu 11 metaboliittia. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että O-desmetyylitramadolien teho on 2–4-kertainen lähtöaineeseen verrattuna. Sen puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ (6 terveellä vapaaehtoisella) on 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4 – 9,6 tuntia) ja on suurin piirtein sama kuin tramadolien puoliintumisaika.

Tramadolin biotransformaatioon osallistuvien CYP3A4- ja CYP2D6-isoentsyymien esto saattaa vaikuttaa tramadolien tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa.

Eliminaatio

Tramadolin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on noin 6 tuntia antotavasta riippumatta. Se saattaa pidentyä noin 1,4-kertaiseksi yli 75-vuotiailla potilailla.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes täysin munuaisten kautta. Kumulatiivinen erittyminen virtsaan on noin 90 % annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta. Puoliintumisaika voi pidentyä hieman potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta.

Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaika oli $13,3 \pm 4,9$ tuntia (tramadoli) ja $18,5 \pm 9,4$ h tuntia (O-desmetyylitramadoli). Äärimmäisissä tapauksissa nämä arvot olivat 22,3 tuntia ja 36 tuntia. Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiinipuhdistuma < 5 ml/min) arvot olivat $11 \pm 3,2$ tuntia ja $16,9 \pm 3$ tuntia. Äärimmäisissä tapauksissa arvot olivat 19,5 tuntia ja 43,2 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Pediatriset potilaat

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Tramadolihydrokloridin tuumorigeenista potentiaalia on tutkittu rotalla ja hiirellä. Aineesta johtuvasta tuumori-insidenssin suurenemisesta ei saatu minkäänlaista näyttöä rotalla. Uroshiirillä maksasoluadenoomien insidenssi nousi (annosriippuvaisesti tasosta 15 mg/kg ylöspäin, ei merkitsevää nousua) ja naarailla keuhkokasvainten insidenssi nousi (nousu merkitsevää mutta ei annosriippuvaista) kaikissa annosryhmissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nopeasti vapautuva kerros

laktoosimonohydraatti
kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
maissitärkkelys
mikrokiteinen selluloosa
natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi

Hitaasti vapautuva kerros

laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
povidoni K25
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi
hydrattu risiiniöljy

Väriaineet:

kinoliinikeiltainen (E104)
indigokarmiini (E132)
alumiinihydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot:

10, 20, 30, 50, 60 ja 100 depottablettia PP/Al läpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 19650
200 mg: 19651

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.05.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.07.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.09.2018