

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramal 50 mg liukeneva tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Liukeneva tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen piparmintun tuoksuinen, pyöreä liukeneva tabletti, jossa viistotut reunat. Halkaisija 10,1 mm ja korkeus 4,0 mm. Toisella puolella jakoura ja merkintä T4, toisella puolella Grünenthal-logo.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan kipuerkkyuden mukaan. Yleensä tulee valita pienin vaikuttava annos. Maksimiannos vuorokaudessa on 400 mg tramadolihydrokloridia (8 tablettia), eikä sitä pidä ylittää kuin poikkeuksellisissa hoitotilanteissa.

Tramadolin annostus on seuraava, ellei toisin ole määrätty:

#### Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aloituseros on 1 tai 2 tablettia (50 tai 100 mg tramadolihydrokloridia). Tämän jälkeen voidaan antaa 1 tai 2 tablettia (50 tai 100 mg tramadolihydrokloridia) 3 tai 4 kertaa vuorokaudessa (6–8 tunnin välein). Akuutin kivun hoidossa tarvitaan yleensä 2 tabletin (100 mg) aloituseros. Kroonisen kivun hoidossa suositeltava aloituseros on 1 tabletti (50 mg). Ks. kohta 5.1.

#### Pediatriset potilaat

Tramadolitabletit eivät sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

#### Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen alle 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinisesti merkittävää maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiaille potilailla eliminaatio voi olla hidastunut. Sen vuoksi annosväliä on tarvittaessa pidennettävä potilaskohtaisesti. Suositeltava maksimivuorokausiannos on 300 mg.

#### Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolin eliminaatio on hidastunut.

Näiden potilaiden osalta annosvälin pidentämistä tulee harkita tarkkaan potilaskohtaisesti. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, suositellaan 12 tunnin annosväliä. Tramadolia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min).

#### Antotapa

Tabletit liuotetaan vähintään 50 millilitraan (1/2 dl) nestettä ennen nauttimista. Ne voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niistä riippumatta.

#### Hoidon kesto

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tramadolia ei pidä antaa potilaille,

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on akuutti alkoholi-, unilääke-, analgeetti-, opioidi- tai psyykenlääkemyrkytys
- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5)
- jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min).
- joiden epilepsia ei ole lääkityksellä hallinnassa.

Tramadolia ei pidä käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tramadolin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on todettu jokin seuraavista: opioidiriippuvuus, päähän kohdistunut vamma, sokkitila, selittämätön tajunnantason lasku, hengitystoiminnan häiriöitä tai kallonsisäisen paineen nousu.

Valmistetta on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Tramadolin 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 tramadolia 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 (ks. kohta 4.5).

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

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen.

Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla tramadolihoidon on oltava lyhytkestoista ja tapahduttava tarkassa lääkärin valvonnassa.

Tramadoli ei sovellu korvaushoidoksi opioidiriippuvaisille potilaille. Vaikka tramadoli on opioidiagonisti, sillä ei voida estää morfiinivieroituksen oireita.

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

#### *CYP2D6-metabolia*

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajuus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävä kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajuus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien haittavaikutusten 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:

<u>Populaatio</u>	<u>Esiintyvyys %</u>
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 %

#### *Pediatriset potilaat*

Liukenevat tramadolitabletit eivät sovellu alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, koska niiden tehoa ja turvallisuutta ei ole tässä potilasryhmässä osoitettu (ks. kohta 4.2).

#### *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 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.

#### *Apuaineet*

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tramadolia ei pidä 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 tramadolivalmisteen käytön yhteydessä.

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

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).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen tramadolिन antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä interaktioita. Karbamatsapiinin (entsyymi-indukti) edeltävä tai samanaikainen käyttö saattaa heikentää ja lyhentää tramadolिन analgeettista vaikutusta.

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

Tramadolin ja serotoninergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotoninergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), 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  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  sekä indusoitu tai silmän nykimäkouristus.

Serotoninergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti. Hoito riippuu oireista ja niiden vaikeusasteesta.

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

Tunnetut sytokromi CYP3A4-entsyymiä inhiboivat lääkkeet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat inhiboida tramadolिन 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-HT<sub>3</sub>-antagonisti) käyttö pre- tai postoperatiivisesti lisäsi tramadolिन tarvetta postoperatiivisesta kivusta kärsivillä potilailla.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Markkinoille tulon jälkeen tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet tramadolilla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet tramadolilla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tramadoli 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**

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )
- Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, keuhkoputkien ahtautuminen, hengityksen vinkuminen, angioedeema) ja anafylaksi.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Ruokahalun muutokset
	Tuntematon	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, hourailu, 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. Vieroitusoireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi ilmetä (kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja 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).
Hermosto	Hyvin yleinen	Huimaus
	Yleinen	Päänsärky, tokkuraisuus
	Harvinainen	Puhehäiriöt, parestesiat, vapina, hengityslama, epileptiformiset kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen. Epileptiformisia kouristuksia on tavattu korkeiden tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskynnystä alentavan lääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Silmät	Harvinainen	Mioosi, mydriaasi, näön hämärtyminen
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, hengityslama. Hengityslamaa voi ilmetä jos tramadolin suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).
	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	Yökkäily, vatsaärsytys (paineentunne, turvotus), ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen, tuntematon	Yksittäistapauksina on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista, jota on ilmennyt tramadolin terapeuttisen käytön aikana.
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Hikoilu
	Melko harvinainen	Ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosrokko)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Lihashaikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsaamisen häiriöt (kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsaumpi)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Tramadolimyrkytyksen oireet ovat periaatteessa samankaltaisia kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti mioosi, oksentelu, pyörtyminen, tajunnanhäiriöt (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 annetaan diatsepaamia laskimoon.

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

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen tramadolin 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. Tramadolin vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10–1/6 morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

### 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, nalbupiiini, 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 Farmakokineetiikka**

Oraalisesta tramadolikapselien annoksesta imeytyy yli 90 %. Kapselien biologinen hyötyosuus on  $68 \pm 13$  %, 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 noin 2 tunnissa kapselien nauttimisen jälkeen.

Tramadolikapselien ja liukenevien tablettien farmakokineettiset ominaisuudet eivät merkittävästi poikkea toisistaan. Niiden biologinen hyötyosuus on sama. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 1,5 tunnissa liukenevien tablettien nauttimisen jälkeen.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti (jakautumistilavuus  $203 \pm 40$  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 tramadolien 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 tuntia (vaihteluväli 5,4–9,6 tuntia) on suunnilleen sama kuin tramadolien.

Tramadolin biotransformaatiosta vastaavien isoentsyymien CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien esto voi vaikuttaa tramadolien tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyy virtsan mukana. Tramadolien 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  $13,3 \pm 4,9$  tuntia (tramadoli) ja  $18,5 \pm 9,4$  tuntia (O-demetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 tuntia ja 36 tuntia. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma  $< 5$  ml/min) vastaavat keskiarvot olivat  $11 \pm 3,2$  tuntia ja  $16,9 \pm 3$  tuntia sekä äärimmäiset arvot 19,5 ja 43,2 tuntia.

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.

### Pediatriset potilaat

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

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

### **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, kliinisiä-kemiallisia eikä histologisia muutoksia. Keskushermostovaikutuksia, joita todettiin ainoastaan suurilla, terapeuttisen annosalueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljenieritys, kouristukset ja hidastunut painonnousu. 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:n 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 eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Tramadoliansos 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 hepatosyyttiadenooman ilmeneminen lisääntyi uroksilla annoksella  $\geq 15$  mg/kg (annoksesta riippuvainen, tilastollisesti ei-merkittävä lisääntyminen) ja keuhkokasvainten ilmeneminen lisääntyi naarailta kaikilla annostustasoilla (tilastollisesti merkittävä, mutta annoksesta riippumaton lisääntyminen).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Selluloosa, mikrokiteinen  
Maissitärkkelys  
Sakkariinatrium  
Piparminttuaromi, keinotekoinen  
Anisaromi, keinotekoinen  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

PP- tai PVC/PVDC-kalvolla päällystetystä alumiinifoliosta koostuva läpipainopakkaus.

10, 30 tai 50 liukenevaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13245

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.7.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.2.2004

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.11.2018