

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Hexal 50 mg kovat kapselit
Tramadol Hexal 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 mg: 1 kapseli sisältää 50 mg tramadolihydrokloridia.
100 mg: 1 kapseli sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

50 mg: Valkoinen kova kapseli, jossa sinisellä merkintä GEA ja GZ 50
100 mg: Valkoinen kova kapseli, jossa sinisellä merkintä GEA ja HB 100

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean ja keskivaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Yleensä tulee käyttää pienintä analgeettisesti vaikuttavaa annosta. Ainoastaan poikkeuksellisissa hoitotilanteissa voidaan antaa yli 400 mg tramadolihydrokloridia vuorokaudessa.

Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Tramadol Hexal -valmisteen annostus on seuraava:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

Tavallinen aloitusannos on 50–100 mg.

Pitkäaikaisessa käytössä annostus on 50–100 mg 6–8 tunnin välein. Tramadoli on opioidiryhmän analgeetti, jonka käytössä on kuvattu riippuvuutta. Hoidon jatkamisen tarve tulee arvioida säännöllisesti

Tramadol Hexal -valmistetta ei tule missään olosuhteissa käyttää kauemmin kuin on ehdottomasti välttämätöntä. Mikäli sairauden luonne ja vaikeusaste edellyttävät kivun pitkäaikaishoitoa Tramadol Hexal -valmisteella, potilaan tilannetta on huolellisesti ja säännöllisesti seurattava (ja mahdollisesti pidettävä hoitotaukoja) sen selvittämiseksi, missä määrin hoidon jatkaminen on tarpeen.

Pediatriset potilaat

Tramadol Hexal ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät henkilöt

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa alle 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinistä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiailla henkilöillä lääkkeen poistuminen elimistöstä saattaa olla hidastunut. Tämän vuoksi annosteluväliä on tarpeen mukaan pidennettävä potilaan tilanteen mukaisesti.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat/dialyysihoitoa saavat ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolin eliminaatio saattaa olla hidastunut. Näillä potilailla tulee vakavasti harkita annosteluvälin pidentämistä potilaan tarpeen mukaan. Tramadol Hexal -kapseleita ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

Antotapa

Kapseleita ei saa jakaa eikä purra, vaan ne niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Lääke voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

4.3 Vasta-aiheet

Tramadolia ei pidä antaa potilaille

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on akuutti alkoholin, hypnootin, analgeetin, opioidin tai muiden psyykenlääkkeiden aiheuttama myrkytys
- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5)
- joilla on epilepsia, jota ei ole saatu hoidolla hallintaan

Tramadolia ei saa käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Tramadol Hexal -valmisteen käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilailla, joilla esiintyy opioidiriippuvuutta, joilla on pään vamma, jotka ovat sokissa, joiden tajunnan taso on tuntemattomasta syystä alentunut, joilla on hengityskeskuksen tai hengitystoiminnan häiriöitä tai joilla aivopaine on kohonnut.

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on hengityslama tai jos hän saa samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkeaineita (ks. kohta 4.5) tai jos suositeltu annostus ylittyy huomattavasti (ks. kohta 4.9), koska hengityslaman mahdollisuutta ei voida näissä tilanteissa sulkea pois.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:

Tramadol Hexal -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman.

Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Tramadol Hexal -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 (ks. kohta 4.5).

Kouristuksia on todettu joillakin potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositelluilla annostasoilla.

Riski saattaa olla suurempi tramadolihydrokloridiannosten ylittäessä suositellun

enimmäisvuorokausiannoksen (400 mg). Lisäksi tramadoli saattaa lisätä epileptisten kohtausten riskiä

potilailla, jotka käyttävät muita epileptistä kohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotilaita tai epileptisille kohtauksille alttiita potilaita tulee hoitaa tramadolilla ainoastaan pakottavissa tilanteissa.

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla Tramadol Hexal -hoidon tulee olla lyhytkestoista ja tapahtua tarkassa lääkärin valvonnassa.

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

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

<i>Populaatio</i>	<i>Esiintyvyys %</i>
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 tramadolialapsille 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadol Hexal -valmistetta 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 edellisten 14 päivän aikana ennen opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voi poissulkea Tramadol Hexal -valmisteen käytön yhteydessä.

Tramadol Hexal -valmisteen käyttö yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden tai alkoholin kanssa saattaa voimistaa keskushermostovaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioideja sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiinin (entsyyminestäjä) käyttö ennen Tramadol Hexal -valmisteen antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Samanaikaisesti tramadolihydrokloridin kanssa tai ennen sitä annettu karbamatsepiini (entsyymi-indusori) saattaa heikentää analgeettista vaikutusta ja lyhentää vaikutuksen kestoa.

Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja voimistaa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja adrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), trisyklisten masennuslääkkeiden, antipsykoottien ja muiden epileptistä kohtauskynnystä alentavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin, tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

Tramadolin samanaikainen käyttö serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja adrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), MAO:n estäjien (ks. kohta 4.3), trisyklisten masennuslääkkeiden ja mirtatsapiinin, kanssa saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotoniinioireyhtymä on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani klonus
- provosoituva tai silmän klonus, johon liittyy agitaatiota ja hikoilua
- vapina ja ylivilkkaat refleksit
- hypertonia ja yli 38 °C:n ruumiinlämpö sekä provosoituva tai silmän klonus.

Serotoninergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti. Tilanteen vaatima hoito riippuu oireiden luonteesta ja vaikeudesta.

Tramadolin yhteiskäytössä kumariiniantikoagulanttien (esimerkiksi varfariinin) kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska joillakin potilailla on raportoitu ilmenneen INR-arvojen kohoamista, suuria verenvuotoja ja ekkymoosia.

Tunnetut sytokromi CYP3A4-entsyymiä estävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat estää tramadolin metaboliaa (N-demetyylaatiota) sekä todennäköisesti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboliaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 4.8).

Kun rajallisessa määrässä tutkimuksia annettiin oksentelua hillitsevää 5-HT₃-antagonisti ondansetronia pre- ja postoperatiivisesti, tramadoliannosta piti suurentaa hoidettaessa postoperatiivista kipua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa hyvin suuret tramadolialtistukset ovat vaikuttaneet elinten kehittymiseen, luutumiseen ja neonatalikuolleisuuteen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Ei tarpeeksi tietoa tramadolin käytöstä raskauden aikana. Tästä syystä Tramadol Hexalia ei pidä käyttää raskausaikana.

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

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 vaihtoehtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

Hedelmällisyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa ei ole todettu viitteitä siitä, että tramadoli vaikuttaisi hedelmällisyyteen.

Eläinkokeissa tramadolin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramadol Hexal 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.

4.8 Haittavaikutukset

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

Esiintyvyyssiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

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

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioedeema) ja anafylaksia.

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Harvinaiset: ruokahalun muutokset.

Tuntematon: hypoglykemia.

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset: hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, delirium ja painajaiset. Psyykkisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä tramadolin ottamisen jälkeen ja niiden voimakkuus ja luonne vaihtelee potilaskohtaisesti (riippuen persoonallisuudesta ja hoidon kestosta). Näitä ovat mielialan muutokset (yleensä euforia, joskus dysforia), aktiivisuuden muutokset (yleensä vähentyminen, joskus lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Lääkeriippuvuutta voi ilmetä, ja se voi aiheuttaa seuraavia lääkkeen käytön lopettamiseen liittyviä oireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita: agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet. Muita tramadolin käytön lopettamisen yhteydessä hyvin harvoin todettuja oireita ovat: paniikkikohtaukset, vaikea-asteinen ahdistuneisuus, aistiharhat, parestesiat, tinnitus ja poikkeavat keskushermosto-oireet (eli sekavuus, harhaluulot, depersonalisaatio, derealisaatio, vainoharhaisuus).

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus.

Yleiset: päänsärky, tokkuraisuus.

Harvinaiset: parestesiat, vapina, kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtäminen, puheen häiriöt.

Kouristuksia esiintyy suurempien tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisesti käytetyn muun kouristuskynnystä alentavan lääkevalmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Silmät

Harvinaiset: mioosi, näön hämärtyminen, mydriaasi.

Sydän

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (palpitaatio, takykardia). Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä etenkin silloin, kun lääke annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.
Harvinaiset: bradykardia.

Verisuonisto

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä etenkin silloin, kun lääke annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: hengityslama, dyspnea.

Jos suositusannokset ylittyvät huomattavasti ja samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5), saattaa esiintyä hengityslamaa.

Astman pahenemista on raportoitu mutta syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi.

Yleiset: ummetus, suun kuivuminen, oksentelu.

Melko harvinaiset: yökkäily, ruoansulatuskanavan vaivat (paineentunne, turvotus), ripuli.

Maksa ja sappi

Yksittäistapauksina on raportoitu maksaentsyymien kohoamista, joka on ilmennyt tramadolin terapeuttisen käytön aikana.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: hikoilu.

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: lihasheikkous.

Munuaiset ja virtsatie

Harvinaiset: virtsaamishäiriöt (virtsaamisvaikeus ja virtsaumpi).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: väsymys.

Tutkimukset

Harvinaiset: kohonnut verenpaine.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Oireet

Periaatteessa tramadolimyrkytyksen oireet ovat samankaltaisia kuin muille keskushermostoon vaikuttaville analgeeteille (opioideille) tyypilliset oireet. Näitä oireita ovat etenkin mioosi, oksentelu, pyörtyminen, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdys).

Hoito

Tilanteessa sovelletaan yleisiä ensiaputoimenpiteitä. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraatio!) ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla. Eläinkokeissa naloksoni ei vaikuttanut kouristuksiin. Kouristustapauksessa potilaalle tulee antaa diatsepaamia laskimoon.

Jos myrkytys liittyy suun kautta otettuun lääkekuuromuotoon, ruoansulatuselimistön puhdistuksesta lääkehiilellä tai mahahuuhtelulla suositellaan vain, jos tramadolin ottamisesta on kulunut korkeintaan 2 tuntia. Myöhemmin tehdystä ruoansulatuselimistön puhdistuksesta saattaa olla hyötyä, jos myrkytys on aiheutunut poikkeuksellisen suurista lääkemääristä tai pitkävaikutteisesta lääkekuuromuodosta.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin, joten ne eivät sovellu käytettäväksi yksinään detoksifikaatioon akuutissa Tramadol Hexal -valmisteen aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut opioidit, ATC-koodi N02AX02.

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas μ -, δ - ja κ -reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti μ -reseptoriin. 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 hengitystä lamaavaa vaikutusta. Se ei myöskään vaikuta ruoansulatuskanavan motiliteettiin. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10 (yksi kymmenesosa) – 1/6 (yksi kuudesosa) morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

Pediatriset potilaat

Enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolin vaikutuksia on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden yli 2 000 lapsipotilaan ikä vaihteli vastasyntyneestä 17-vuotiaaseen. Kyseisissä tutkimuksissa arvioituja kivunhoitoindeksioita olivat mm. leikkausten (lähinnä vatsaleikkausten) jälkeinen kipu, hampaanpoistoleikkauksen jälkeinen kipu, murtuma-, palovamma- ja traumakipu sekä muut kiputilat, joissa kipulääkitys oli todennäköisesti tarpeen vähintään 7 päivän ajan.

Enintään 2 mg/kg tramadolikerta-annosten ja toistuvien enintään 8 mg/kg/vrk tramadoliantosten (enintään 400 mg/vrk) todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampia ja tehokkaampia tai yhtä tehokkaita kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Toteutetut tutkimukset vahvistivat tramadolin tehon. Tramadolin turvallisuusprofiili oli samankaltainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla lapsipotilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Oraalisesta Tramadol Hexal -annoksesta imeytyy yli 90 %. Annoksen keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %, 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 %.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Noin 20 % tramadolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Huippupitoisuus plasmassa (141 ± 40 ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua Tramadol Hexal 100 mg -annoksesta. Tramadol Hexal 200 mg -valmisteella vastaava pitoisuus (260 ± 62 ng/ml) saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

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

Tramadolin eliminaation puoliaika, $t_{1/2,B}$, on noin 6 tuntia riippumatta antotavasta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliaika saattaa olla noin 1,4 kertaa pitempi.

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 on 7,9 h (vaihteluväli 5,4–9,6 h; 6 tervettä vapaaehtoista), eli suunnilleen sama kuin tramadolin.

CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien tramadolin metaboliasta vastaavien isoentsyymien esto voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyy virtsan mukana. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa hieman pidentää tramadolin puoliintumisaikaa. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisajoksi on saatu $13,3 \pm 4,9$ 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 h ja 43,2 h.

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

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

Pediatriset potilaat

Suun kautta annettujen kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen todettiin, että tramadolin ja O-desmetyylitramadolin farmakokinetiikka oli 1–16-vuotiailla tutkittavilla yleisesti samankaltainen kuin aikuisilla, kun annos suhteutettiin kehon painoon. Potilaskohtainen vaihtelu oli kuitenkin suurempaa enintään 8-vuotiailla lapsilla.

Tramadolin ja O-desmetyylitramadolin farmakokinetiikkaa on tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla, mutta sitä ei ole karakterisoitu täysin. Tässä ikäryhmässä tehtyjen tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että CYP2D6-välitteinen O-desmetyylitramadolin muodostus nopeutuu jatkuvasti vastasyntyneillä ja aikuistasoinen CYP2D6-aktiivisuus saavutetaan oletettavasti noin 1 vuoden iässä.

Glukuronidaatiomekanismien epäkypsyys ja munuaistoiminnan epäkypsyys voivat myös johtaa O-desmetyylitramadolin hitaaseen eliminaatioon ja kumuloitumiseen alle 1-vuotiailla lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa, joissa tramadolia annettiin rotille ja koirille 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 painonnousu. Rotat sietivät 20 mg/kg oraalisia annoksia sekä koirat 10 mg/kg oraalisia ja 20 mg/kg rektaalaisia annoksia ilman haittavaikutuksia.

Rotalla 50 mg/kg/vrk tai suurempi tramadoliannostus aiheutti toksisia vaikutuksia emolle ja lisäsi vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisillä tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä sekä emättimen ja silmien avautumisen viivästymistä. Aine ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Tramadoliannos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat toksisia vaikutuksia tiineissä kaneilla sekä luustopämuodostumia jälkeläisillä.

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

Tramadolihiydrokloridin tuumorigeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu tramadolialtistukseen liittyvää kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Uroshiirillä hepatosyyttiadenooman ilmaantuvuus lisääntyi (annoksesta riippuvainen, tilastollisesti ei-merkittävä lisääntyminen annoksella 15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla) ja naarailla keuhkokasvainten ilmaantuvuus lisääntyi kaikilla annostustasoilla (tilastollisesti merkittävä, mutta annoksesta riippumaton lisääntyminen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Perunatärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni K30, makrogoli 6000, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, natriumstearyylifumaraatti.

Kapseli: liivate, titaanidioksidi (E171).

Painomuste: Shellakka (E904), indigokarmiini (E132), propyleeniglykoli, ammoniakki, väkevä.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (Al/PVC):

50 mg: 20, 100 kapselia.

100 mg: 10, 30, 100 kapselia.

Purkki (HDPE):

50 mg: 50, 100 kapselia

100 mg: 50, 100 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkkeen kanssa on otettava vähintään puoli lasillista vettä. Kapseli niellään kokonaisena.

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

50 mg: 12729
100 mg: 12731

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.03.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05.09.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.08.2018