

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Vitabalans 50 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg tramadolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund och konvex tablett, med brytskåra på ena sidan. Diametern är 9 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Dosen ska anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas.

Såvida inte annat föreskrivs skall Tramadol Vitabalans administreras på följande sätt:

##### **Vuxna och barn över 12 år**

En initial dos är 50-100 mg (1-2 tabletter) beroende på intensiteten av smärta. Detta kan följas av doser om 50 eller 100 mg (1 eller 2 tabletter) 3-4 gånger per dag (6-8 timmar emellan). Vid akut smärta är vanligen en initialdos på 100 mg (2 tabletter) nödvändig. En initial dos på 50 mg (1 tablett) rekommenderas vid kroniska smärttillstånd.

##### Administreringsätt

Tabletterna kan tas med eller utan mat.

Patienterna bör alltid få lägsta dos som ger effektiv smärtskontroll. En total dos om 400 mg per dygn bör inte överskridas med undantag för vissa kliniska omständigheter.

Tramadol Vitabalans får under inga förhållanden administreras längre tid än absolut nödvändigt.

Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling av tramadol ska noggrann och regelbunden övervakning ske (vid behov med avbrott i behandlingen) för att fastställa huruvida och i vilken omfattning ytterligare behandling krävs.

##### **Pediatrik population**

Tramadol Vitabalans tabletter är inte lämpliga för barn under 12 år, eftersom säkerhet och effekt inte har visats i denna patientgrupp.

## Äldre patienter

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte nödvändig. Eliminationen för tramadol kan bli förlängd hos patienter över 75 år. I dessa fall bör dosintervallet förlängas individuellt. Den högsta rekommenderade dagliga dosen är 300 mg.

## Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov.

### Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tramadol Vitabalans påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingens längd och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av dosering vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymptom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

## 4.3 Kontraindikationer

Tramadol Vitabalans är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot tramadolhydroklorid eller något av hjälpämnen (se avsnitt 6.1),
- i samband med akut förgiftning av alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykotropa läkemedel,
- hos patienter som får MAO-hämmare eller som har tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5),
- hos patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling,
- hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10ml/min)
- hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion,
- för användning vid narkotikaabstinens.

## 4.4 Varningar och försiktighet

Särskild försiktighet med Tramadol Vitabalans iakttas vid behandling av opioidberoende patienter, patienter med skallskador, i chocktillstånd, med nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, med skador på andningscentrum eller andningsfunktionen samt med förhöjt intrakraniellt tryck.

Produkten skall användas med försiktighet på patienter som är känsliga för opiater.

Försiktighet bör iakttas när patienter med andningsdepression behandlas eller vid samtidig behandling med CNS-dämpande medel (se avsnitt 4.5) eller ifall den rekommenderade dosen kraftigt överstigs (se avsnitt 4.9), eftersom en möjlig andningsdepression i dessa situationer inte kan uteslutas.

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om dosen tramadol överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg). Dessutom kan tramadol öka risken för kramper hos patienter som tar andra läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med tidigare epilepsi eller med krampbenägenhet bör endast i undantagsfall behandlas med tramadol.

När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.

Tramadol är inte lämpligt som ersättningsmedel vid opioidberoende patienter.

Trots att tramadol är en opioidagonist kan inte abstinenssymtom av morfin undertryckas.

Tramadol är inte lämpligt för behandling av barn under 12 år eftersom säkerhet eller effekt inte har visats i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Tramadol bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion.

#### Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Tramadol Vitabalans. Upprepad användning av Tramadol Vitabalans kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Tramadol Vitabalans kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Tramadol Vitabalans påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

#### CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattningar kan upp till 7 procent av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för biverkningar p.g.a. opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser.

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

Population	Prevalens (%)
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % till 6,5 %
asiater	1,2 % till 2 %
kaukasier	3,6 % till 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % till 2 %

#### Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iakttas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

### Barn med nedsatt andningsfunktion

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion p.g.a. t.ex. neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på opioidtoxicitet.

### Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Tramadol Vitabalans och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Tramadol Vitabalans samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

### Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

### Binjurebarksvikt

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarksvikt som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarksvikt kan inkludera t.ex. kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, nedsatt aptit och viktminskning

### Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som får tramadol i kombination med andra serotonerga medel eller tramadol ensamt (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Tramadol Vitabalans skall inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Vid premedicinering med MAO-hämmare inom de närmaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin, har livshotande interaktioner observerats i det centrala nervsystemet samt i andningsfunktionen och den kardiovaskulära funktionen. Samma interaktioner som med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med tramadol.

Samtidig administrering av tramadol och andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av Tramadol Vitabalans med gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död.

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Resultaten från farmakokinetiska studier har hittills visat, att samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare) sannolikt inte ger upphov till kliniskt relevanta interaktioner. Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan reducera den smärtlindrande effekten och korta ned durationstiden.

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) tricykliska antidepressiva medel och andra kramptröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) orsakar kramper.

Samtidig terapeutisk användning av tramadol och serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin, kan leda till serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med tramadol och kumarinderivat (t ex warfarin) pga rapporter om förhöjt INR med större blödning och ekkymos hos vissa patienter.

Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4 t ex ketokonazol och erytromycin skulle kunna hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering), liksom förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte utretts (se avsnitt 5.2).

Andra medicinska produkter som hämmar CYP2D6 skulle kunna hämma metabolismen av tramadol och påverka plasmakoncentrationen av tramadol, men kliniskt relevanta interaktioner har inte rapporterats (se avsnitt 5.2).

I ett begränsat antal pre- och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron ökat behovet av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### *Fertilitet*

Humanstudier efter godkännandet tyder inte på någon effekt av tramadol på fertiliteten.

Djurstudier visade ingen effekt av tramadol på fertilitet.

##### *Graviditet*

Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade påverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Teratogena effekter sågs inte. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Tramadol bör därför inte användas av gravida kvinnor.

Tramadol - administrerat före eller under förlossningen - påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Tramadol kan ge upphov till förändringar i andningsfrekvensen hos nyfödda. Dessa är vanligen inte kliniskt relevanta. Kronisk användning under graviditet kan leda till neonatala abstinenssymtom.

##### *Amning*

Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjolk. Under den omedelbara post-partumperioden, för dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3 procent av moderns viktjusterade dosering som intas av ammade spädbarn. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningstiden, eller som alternativ bör amningen avbrytas under

behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos av tramadol.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även vid normal dosering kan Tramadol Vitabalans ge upphov till sömnhet och yrsel, varför reaktionsförmågan kan försämrans hos bilförare och maskinförare Detta gäller i synnerhet i kombination med alkohol och andra psykotropa droger. Tramadol kan också orsaka tremor, visuella och perceptionsstörningar. Om patienten påverkas ska de avrådas från att köra bil eller använda maskiner. Om dessa symptom uppträder bör patienten avrådas från att köra bil eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel, som förekommit hos mer än 10 % av patienterna.

Frekvensen klassificeringen av biverkningar är följande:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),
- Vanliga ( $\geq 1/100$  och  $< 1/10$ ),
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  och  $< 1/100$ ),
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  och  $< 1/1\ 000$ ),
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ),
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

##### Immunsystemet

*Sällsynta:* allergiska reaktioner (t ex andnöd, bronkospasmer, väsljud, angioneurotiskt ödem inklusive svullnad av munhåla, svalg och larynx) och anafylaktisk chock.

##### Metabolism och nutrition

*Sällsynta:* Aptitförändringar

*Ingen känd frekvens:* Hypoglykemi.

##### Psykiska störningar

*Sällsynta:* Hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, osammanhängande tal, ångest och mardrömmar. Psykiska biverkningar som varierar individuellt i intensitet och natur (beroende på personlighet och behandlingstid) kan förekomma efter administrering av tramadol. Dessa inkluderar humörförändringar (vanligen upprymdhet, ibland dysfori), förändringar i aktivitet (vanligen dämpning, ibland ökning) och förändringar i kognitiv och sensorisk kapacitet (t.ex. beslutsbeteende, perceptionsstörningar). Beroende kan förekomma.

Symtom på abstinensbesvär, liknande de som förekommer i samband med opiatavvänjning, kan visa sig på följande sätt: upphetsning, ångslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och gastrointestinala rubbningar. Andra symptom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symptom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).

##### Centrala och perifera nervsystemet

*Mycket vanliga:* Yrsel.

*Vanliga:* Huvudvärk, somnolens.

*Sällsynta:* talrubbningar, parestesi, tremor, andningsdepression, epileptiforma kramper, onormal koordination, ofrivilliga muskelkontraktioner, synkope. Om de rekommenderade doserna avsevärt överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5), kan andningsdepression inträffa. Epileptiforma kramper inträffade främst efter administrering av höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.4 och 4.5).

*Ingen känd frekvens:* Serotonergt syndrom.

### Ögon

*Sällsynta:* Mios, mydriasis, dimsyn.

### Hjärtat

*Mindre vanliga:* Kardiovaskulär reglering (hjärtklappning, takykardi, postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa negativa effekter kan uppträda särskilt vid intravenös administrering och hos patienter som är fysiskt stressade.

*Sällsynta:* Bradykardi, förhöjt blodtryck.

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Sällsynta:* Dyspné

*Ingen känd frekvens:* Hicka, försämring av astma har rapporterats, men ett orsakssamband inte har fastställts.

### Magtarmkanalen

*Mycket vanliga:* Illamående.

*Vanliga:* Kräkningar, förstoppning, muntorrhet.

*Mindre vanliga:* Kväljningar, gastrointestinal irritation (en tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré.

### Lever och gallvägar

*Mycket sällsynta:* I enstaka fall har en övergående ökning i leverenzymvärden rapporterats i tidsmässigt samband med terapeutisk behandling med tramadol.

### Hud och subkutan vävnad

*Vanliga:* Svetteningar.

*Mindre vanliga:* Hudreaktioner (t ex klåda, utslag, urtikaria).

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Sällsynta:* motorisk svaghet.

### Njurarochurinvägar

*Sällsynta:* Blåstömningssrubbingar (svårighet att kasta vatten och urinretention).

### Allmänna symptom

*Vanliga:* trötthet

### Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Tramadol Vitabalans kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Vid intoxication med tramadol kan man förvänta sig i princip samma symptom som de som förekommer för andra centralt verkande opioidanalgetika. Dessa omfattar i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, seder och koma, kramper och andningsdepression till andningsstillestånd. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

### Behandling

De allmänna akutåtgärderna skall vidtas. Håll luftvägarna fria (aspiration), upprätthåll andningen och cirkulationen beroende på symptomen. Antidot mot andningsdepression är naloxon. Naloxon hade ingen effekt på konvulsioner vid djurförsök. I sådana fall bör diazepam ges intravenöst.

I fall av förgiftning med orala beredningar, rekommenderas magtömning med aktivt kol eller ventrikelsköljning endast inom 2 timmar efter intag av tramadol. Magtömning vid senare tillfälle kan vara lämpligt i fall av förgiftning med exceptionellt stora mängder eller vid intag av långsamt frisättande beredningsformer.

Tramadol elimineras i minimal omfattning ur serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart hemodialys eller hemofiltrering för avgiftning vid behandling av akut förgiftning av tramadol.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, övriga opioider, ATC-kod: N02AX02

Tramadol är ett centralverkande opioidanalgetika. Det är en icke-selektiv ren agonist till  $\mu$ , delta och kappa-opioidreceptorer med en högre affinitet för  $\mu$ -receptorn. Andra mekanismer, som bidrar till den smärtlindrande effekten är inhibering av neuronalt återupptag av noradrenalin och förhöjning av serotoninfrisättning.

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol inom ett brett terapeutiskt fönster ingen andningshämmande effekt. Även gastrointestinal motilitet är mindre påverkas. Effekterna på det kardiovaskulära systemet tenderar att vara ringa. Potensen av tramadol rapporteras vara 1/10 (1/10) till 1/6 (1/6) som morfin.

### Pediatrik population

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 pediatrika patienter, från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter kirurgi (huvudsakligen buk kirurgi), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauma samt andra smärtsamma tillstånd som normalt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldos upp till 2 mg/kg eller upprepad dosering upp till 8 mg/kg per dygn (till maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre jämfört med placebo, och bättre eller jämförbar med paracetamol, nalbufin, petidin eller lågdos morfin. De genomförda studierna konfirmerar effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatrika patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Mer än 90 % tramadol absorberas efter oral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är cirka 70 % och är oberoende av samtidigt intag av föda. Skillnaden mellan mängden tramadol absorberad

och icke-metaboliserad tramadol beror troligen på låg första-passage-effekt som är högst 30 % efter oralt intag. Efter oral administrering är första-passage-effekten maximalt 30 %. Maximal serumkoncentration uppnås efter 2 timmar efter intag av tramadol.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Proteinbindningen är ungefär 20 %.

Tramadol passerar blodhjärnbarriären och placentabarriären. Tramadol och dess O-demetylderivat återfinns i bröstmjölk i mycket små mängder (0,1 % respektive 0,02 % av den administrerade dosen).

I människa metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt konjugering av O-demetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktiv. Det är stora interindividuella skillnader i bildad mängd av övriga metaboliter. Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurförsök har visat, att O-desmetyltramadol är 2-4 gånger mer potent än modersubstansen. Dess halveringstid (sex friska frivilliga försökspersoner) ligger på 7,9 timmar (inom området 5,4-9,6 timmar) och är ungefär densamma som för tramadol.

Hämning av en eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6 som ingår i tramadol metabolism kan påverka koncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit i plasma.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Den kumulativa utsöndringen via urinen utgör 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirrhos har halveringstider om  $13,3 \pm 4,9$  timmar (tramadol) och  $18,5 \pm 9,4$  timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 resp 36 timmar, observerats. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance  $< 5$  ml/min) var värdena  $11 \pm 3,2$  timmar och  $16,9 \pm 3$  timmar, i ett extremfall 19,5 resp 43,2 timmar.

Kinetiken är linjär inom det terapeutiska doseringsområdet.

Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den smärtlindrande effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. Effekt nås vanligen vid en serumkoncentration på 100-300 ng/ml.

#### Pediatrik population

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol efter enkeldos eller upprepad oral dosering till patienter från 1 till 16 år var generellt sett likvärdig med den för vuxna vid dosjustering efter kroppsvikt, men med en större variation mellan individerna hos barn i åldern 8 år och yngre.

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol har studerats, men inte helt klarlagts hos barn under 1 år. Information från studier omfattande denna åldersgrupp tyder på att bildningshastigheten av O-desmetyltramadol via CYP2D6 ökar kontinuerligt hos nyfödda och samma nivå av CYP2D6-aktivitet som hos vuxen tros uppnås vid ett års ålder. Även icke fullt utvecklad glukuronideringsförmåga och icke fullt utvecklad njurfunktion kan resultera i en långsam eliminering och ackumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Efter upprepad peroral och parenteral administrering av tramadol under 6-26 veckor på råttor och hundar, och peroral administrering under 12 månader på hundar visade hematologiska, klinisk-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på några substansrelaterade förändringar. CNS-manifestationer uppstod bara efter höga doser, avsevärt över de terapeutiska: rastlöshet, ökad salivation, kramper och minskad viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser om 20 resp 10 mg/kg kroppsvikt och hundar rektala doser om 20 mg/kg kroppsvikt utan några reaktioner.

I råttor gav tramaldoseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbingar och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanarna och honor påverkades inte. Hos kaniner erhöles toxiska effekter i

honor från 125 mg/kg och uppåt samt skelettförändringar hos avkomman.

Vissa *in-vitro*-testsystem visade på mutagena effekter. *In-vivo*-studier visade inte några sådana effekter. Enligt hittills insamlade kunskaper kan tramadol klassificeras som icke-mutagent.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss. Råttstudien visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörförekomsten. I studien med möss fanns en ökad förekomst av levercellsadenom hos handjur (en dosberoende, icke-signifikant ökning från 15 mg/kg och uppåt) och en ökning av lungtumörer hos honor i alla doseringsgrupper (signifikant men inte dosberoende).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin  
Magnesiumstearat  
natriumstärkelseglykolat (typ A)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 och 300 tabletter i blister (PVC/Al).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vitalans Oy  
Varastokatu 8  
FI-13500 Tavastehus  
FINLAND  
Tel: +358 3 615600  
Fax: +358 3 6183130

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

46613

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2012-10-11/2017-07-26

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-10-07