

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Vitabalans 50 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä ja kupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella. Halkaisija on 9 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

Jollei muutoin määrätä, Tramadol Vitabalansin annostus on seuraava:

##### **Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret**

Aloitusannos on 50-100 mg (1-2 tablettia) riippuen kivun voimakkuudesta. Tämän jälkeen voidaan antaa 50 tai 100 mg (1 tai 2 tablettia) 3 tai 4 kertaa vuorokaudessa (6-8 tunnin välein). Akuutin kivun hoidossa tarvitaan yleensä 100 mg (2 tabletin) aloitusannos. Kroonisen kivun hoidossa suositeltava aloitusannos on 50 mg (1 tabletti).

##### Antotapa

Tabletit voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niistä riippumatta.

Potilaan tulee aina saada pienin mahdollinen annos, joka antaa tehokkaan kivun lievityksen. Maksimivuorokausiannosta 400 mg ei pidä ylittää kuin poikkeuksellisissa hoitotilanteissa.

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

##### **Lapset**

Tramadol Vitabalans -tabletit eivät sovi alle 12-vuotiaille lapsille, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä.

## **Iäkkäät potilaat**

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen alle 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinisesti merkittävää maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiailla 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.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Tramadol Vitabalans on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,
- akuutti alkoholi-, unilääke-, kipulääke-, opioidi- tai psyykenlääkemyrkytys,
- potilaat, jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5),
- potilaat, joiden epilepsia ei ole lääkityksellä hallinnassa,
- potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min),
- potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta,
- huumausaineiden vieroitushoito.

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

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

Valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Hoidettaessa potilaita, joilla on hengityslama tai jotka saavat samanaikaisesti keskushermostoa lamaavaa lääkettä (ks. kohta 4.5), tai käytettäessä annosta, joka huomattavasti ylittää suositellun annoksen (ks. kohta 4.9), tulee olla varovainen, koska mahdollista hengityslamaa ei voida näissä tapauksissa sulkea pois.

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 ja muita kouristuksille alttiita potilaita tulee ainoastaan pakottavissa tapauksissa hoitaa tramadolilla.

Saattaa aiheuttaa toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla Tramadol Vitabalans -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.

Tramadoli ei sovellu alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole tässä potilasryhmässä osoitettu (ks. kohta 4.2).

Tramadolia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

### 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:

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 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.

### Opioidien ja rahoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, yhteiskäytön riskit

Tramadol Vitabalans -valmisteen ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, yhteiskäyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman tai kuoleman. Näiden riskien takia yhteiskäyttö rauhoittavien lääkkeiden kanssa, pitää rajoittaa ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoiset hoitokeinot eivät ole mahdollisia. Jos Tramadol Vitabalans -valmistetta määrätään samanaikaisesti rauhoittavien lääkkeiden kanssa, alinta mahdollista annosta pitää käyttää ja hoidon kesto pitää olla mahdollisimman lyhyt.

Potilailta tulee seurata tiiviisti hengityslaman ja sedaation merkkejä. Tämän takia on hyvin suositeltavaa kertoa potilaalle ja heidän läheisilleen näiden oireista (katso kohta 4.5).

### Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

### Lisämunuaisen vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat toisinaan aiheuttaa palautuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Akuutin tai kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita voivat olla esim. kova vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu, matala verenpaine, äärimmäinen väsymys, ruokahaluttomuus ja lahtuminen.

### Serotoniinioireyhtymä

Mahdollisesti hengenvaarallista serotoniinioireyhtymää on raportoitu tramadolia saaneilla potilailla, jotka ovat käyttäneet tramadolia joko yhdessä toisten serotonergisten lääkeaineiden kanssa tai yksinään (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä sen mukaan, miten vakavia oireet ovat. Serotonergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti.

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

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

Henkeä uhkaavia keskushermoston, hengityselimistön, sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan liittyviä yhteisvaikutuksia on todettu potilailla, jotka ovat saaneet MAO:n estäjiä viimeisten 14 päivän aikana ennen opioideihin kuuluvaa petidiiniin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voida poissulkea tramadolien käytön yhteydessä.

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

Opioidien yhteiskäyttö rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden kanssa, lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä lisääntyneen keskushermostolaman takia. Yhteiskäytön annosta ja kestoja tulee rajoittaa (katso kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiiniin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen tramadolien antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä interaktioita. Karbamatsapiiniin (entsyymi-induktori) edeltävä tai samanaikainen käyttö saattaa heikentää ja lyhentää tramadolien 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 serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Serotonergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini.

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

Tunnetut sytokromi CYP3A4:ää inhiboivat lääkkeet, kuten ketokonatsoli, ritonaviiri ja erytromysiini, saattavat inhiboida tramadolien metaboloitumista (N-demetylaatiota) sekä todennäköisesti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboloitumista. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2).

Muut lääkkeet, joiden tiedetään olevan CYP2D6:ta estäjiä saattavat estää tramadolien metaboliaa ja siten vaikuttaa tramadolien pitoisuuteen plasmassa. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu (ks. kohta 5.2).

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

#### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

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

Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet tramadolilla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

##### Raskaus

Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadoliannokset ovat aiheuttaneet muutoksia sikiön elinten kehittämisessä ja luun muodostumisessa sekä neonataalikuolleisuutta. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolín 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 supistusvireyteen. Lääke saattaa vaikuttaa vastasyntyneen hengitystiheyteen, mutta tällä ei tavallisesti ole kliinistä merkitystä. Jatkuva käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle.

##### Imetys

Noin 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.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tramadol Vitabalans saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä. Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä alkoholin ja muiden psykotrooppisten aineiden kanssa. Tramadoli voi aiheuttaa myös vapinaa, näköhäiriöitä tai havaintohäiriöitä. Jos näitä oireita ilmenee, tulee potilaan pidättäytyä ajamisesta ja koneiden käsittelystä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

- Hyvin yleinen ( $\geq 1 / 10$ ),
- Yleinen ( $\geq 1 / 100$ ,  $< 1 / 10$ ),
- Melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\,000$ ,  $< 1 / 100$ ),
- Harvinainen ( $\geq 1 / 10\,000$ ,  $< 1 / 1\,000$ ),
- Hyvin harvinainen ( $< 1 / 10\,000$ ),
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

##### Immuunijärjestelmä

*Harvinainen:* Allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, keuhkoputkien ahtautuminen, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksia.

#### Aineenvaihdunta ja ravitseminen

*Harvinainen:* Ruokahalun muutokset.

*Tuntematon:* Hypoglykemia.

#### Psyykkiset häiriöt

*Harvinainen:* Hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, hourailu, ahdistuneisuus, painajaiset. Psyykkisiä häirtävaikutuksia, 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 ruoansulatuskanavan oireet). 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, pyörtäminen. Hengityslamaa voi ilmetä, jos tramadoln suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Epileptiformisia kouristuksia on ilmennyt suurien tramadolnannosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskynnystä alentavan lääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

*Tuntematon:* Serotoniinioireyhtymä

#### Silmät

*Harvinainen:* Mioosi, mydriaasi, näön hämärtyminen

#### Sydän

*Melko harvinainen:* Sääteleyhäiriöt (palpitaatio, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä häirtävaikutuksia voi ilmetä etenkin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä ja fyysisen rasituksen yhteydessä.

*Harvinainen:* Bradykardia, verenpaineen nousu

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Harvinainen:* Dyspnea

*Tuntematon:* Hikka, astman pahenemista on raportoitu mutta syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.

#### Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleinen:* Pahoinvointi

*Yleinen:* Oksentelu, ummetus, suun kuivuminen

*Melko harvinainen:* Oksentamistunne, vatsaärsytys (paineentunne, turvotus), ripuli

#### Maksa ja sappi

*Hyvin harvinainen:* Yksittäistapauksina on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista, joka on ilmennyt tramadoln terapeuttisen käytön aikana.

#### Iho ja ihonalainen kudos

*Yleinen:* Hikoilu

*Melko harvinainen:* Ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosrokko)

### Luusto, lihakset ja sidekudos

*Harvinainen:* Lihasheikkous

### Munuaiset ja virtsatiet

*Harvinainen:* Virtsaamisen häiriöt (kivulias tai vaikeutunut virtsaaminen, virtsaumpi)

### Yleisoireet ja antopaikassa todentavat haitat

*Yleinen:* Väsymys

### 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

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Tramadolimyrkytyksen oireet ovat periaatteessa samankaltaisia kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti mioosi, oksentelu, pyörtäminen, kardiovaskulaarinen romahtus, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdys). Myös serotoniinioireyhtymää on raportoitu.

### Hoito

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kipulääkkeet, muut opioidit, ATC-koodi: N02AX02.

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opiaattianalgeetti. Se on epäselektiivinen puhdas myy-, delta- ja kappa-reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti myyreseptoriin. Se vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinoton 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 (yksi kymmenesosa) – 1/6 (yksi kuudesosa) morfiinin voimakkuudesta.

### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annettun tramadolin vaikutusta yli 2000 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 Farmakokineetiikka**

Oraalisesta tramadoliannoksesta imeytyy yli 90 %. Biologinen 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 enimmillään 30 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 2 tunnissa tramadolin 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 tramadolin metabolia koostuu pääasiassa N- ja O-demetylaatiosta sekä O-demetylaatiotuotteiden glukuronikonjugaatiosta. Metaboliiteista ainoastaan O-demetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen. Toistaiseksi virtsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-demetyylitramadoli on vaikutukseltaan 2–4 kertaa voimakkaampi kuin tramadoli. Sen puoliintumisaika 7,9 h (vaihteluväli 5,4 – 9,6 h) on suunnilleen sama kuin tramadolin.

Tramadolin biotransformaatiosta vastaavien isoentsyymien CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien 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. Tramadolin eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia riippumatta antotavasta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla noin 1,4 kertaa pidempi. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaikojaksi saatiin 13,3 + 4,9 h (tramadoli) ja 18,5 + 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 + 3,2 h ja 16,9 + 3 h sekä äärimmäiset arvot 19,5 ja 43,2 h.

Tramadolin farmakokineetiikka 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 tramadolíaltistukseen liittyviä hematologisia, kliinis-kemiallisia eikä histologisia muutoksia. Keskushermostovaikutuksia, joita todettiin ainoastaan suurilla, terapeuttisen annosalueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljen eritys, kouristukset ja hidastunut painon lisäys. Rotat sietivät ilman haittavaikutuksia oraalisia 20 mg:n annoksia sekä koirat oraalisia 10 mg:n ja rektaalisia 20 mg:n annoksia painokiloa kohti.

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

Tramadolihydrokloridín karsinogeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu kasvainten ilmenemisen lisääntymistä tramadolíaltistuksessa. Hiirillä hepatosyyttiadenooman ilmeneminen lisääntyi uroksilla annoksella  $\geq$  15 mg/kg (annoksesta riippuvainen, tilastollisesti ei-merkittävä lisääntyminen) ja keuhkokasvainten ilmeneminen lisääntyi naarailla kaikilla annostustasoilla (tilastollisesti merkittävä, mutta annoksesta riippumaton lisääntyminen).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Selluloosa, mikrokiteinen  
Magnesiumstearaatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 ja 300 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
FI-13500 Hämeenlinna  
FINLAND  
Tel: +358 3 615600  
Fax: +358 3 6183130

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

30017

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

2012-11-14/2017-06-26

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.1.2022

## 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. LÄKEMEDELFORM

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.

##### **Pediatrisk 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.

### 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 iaktas 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 iaktas när patienter med andningsdepression behandlas (se avsnitt 4.9) eller vid samtidig behandling med CNS-dämpande medel 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 krampbänagenhet bör endast i undantagsfall behandlas med tramadol.

Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. På patienter med tendenser till drogmissbruk eller beroende skall Tramadol Vitabalans enbart administreras under kortare perioder och under noggrann medicinsk övervakning.

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.

### 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 viktnedgång.

### 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 syndrommisstänks 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 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 krampröskelsänkande 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 iakttagas 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> antagonisterna 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 försämrats 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, ängslan, 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:* Svette.

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

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Sällsynta:* motorisk svaghet.

### Njurarochurinvägar

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



## Allmänna symptom

*Vanliga:* trötthet

## 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):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Vid intoxication med tramadol kan man förvänta sig i princip samma symtom som de som förekommer för andra centralt verkande opioidanalgetika. Dessa omfattar i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, sedering 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 symtomen. 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.

### Pediatrisk 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 bukkirurgi), 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 bröstmjolk 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 tramadoldoseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbnings 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**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

30017

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

2012-11-14/2017-06-26

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.1.2022