

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tramadol Vitabalans 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg tramadolhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

En hvit, rund, konveks tablett med delestrek på én side. Diameter 9 mm. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av moderate til sterke smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen skal justeres i forhold til graden av smerter og følsomhet hos den enkelte pasient. Den laveste effektive analgetiske dosen bør vanligvis brukes.

Dersom ikke annet er forskrevet, skal Tramadol Vitabalans tabletter administreres på følgende måte:

Voksne og barn over 12 år

Startdosen er 50-100 mg (1-2 tabletter) avhengig av smertens intensitet. Videre dosering kan være 50 eller 100 mg (1 eller 2 tabletter) 3-4 ganger daglig (med 6-8 timers mellomrom). Ved akutte smertetilstander er vanligvis en startdose på 100 mg (2 tabletter) nødvendig. Ved kroniske smertetilstander anbefales en startdose på 50 mg (1 tablett).

Tabletten kan tas med eller uten mat.

Pasienter skal alltid få den laveste dosen som gir effektiv smertelindring. En total dose på 400 mg daglig skal ikke overskrides med unntak av spesielle kliniske omstendigheter.

Tramadol Vitabalans skal ikke under noen omstendigheter brukes lenger enn absolutt nødvendig. Dersom langtids smertebehandling med tramadol er nødvendig på bakgrunn av sykdommens forløp og alvorlighet, skal grundig og regelmessig monitorering utføres (om nødvendig med opphold i behandlingen) for å avgjøre om og i hvilken grad videre behandling er nødvendig.

Barn

Tramadol Vitabalans tabletter skal ikke gis til barn under 12 år da sikkerhet og effekt ikke er vist i denne pasientgruppen.

Geriatrike pasienter

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig for pasienter opptil 75 år uten klinisk påvist nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Hos eldre pasienter over 75 år kan eliminasjonstiden være forlenget.

Doseintervallet bør derfor forlenges, hvis nødvendig, i henhold til pasientens behov. Maksimal anbefalt døgndose er 300 mg.

Nedsatt nyrefunksjon/ dialyse og nedsatt leverfunksjon

Eliminasjonstiden for tramadol er forsinket hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon. Hos disse pasientene bør det vurderes nøye om doseintervallet skal forlenges i henhold til pasientens behov.

4.3 Kontraindikasjoner

Tramadol Vitabalans er kontraindisert:

- ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- ved akutt forgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka,
- til pasienter som får MAO-hemmere, eller som har tatt slike i løpet av de siste 14 dagene (se pkt. 4.5),
- hos pasienter med epilepsi som ikke er tilstrekkelig kontrollert med behandling,
- hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance <10 ml/min),
- hos pasienter med alvorlig leversvikt,
- til bruk i forbindelse med narkotika-avvenning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tramadol Vitabalans skal kun brukes med særlig forsiktighet ved behandling av pasienter som er avhengige av opioider, pasienter med kranieskader, pasienter som er i sjokktilstand eller som av ukjente årsaker har nedsatt bevissthet, pasienter med forstyrrelser i respirasjonssenteret eller -funksjonen og ved tilstander med forhøyet intrakranielt trykk.

Preparatet skal brukes med forsiktighet hos pasienter som er følsomme for opiat.

Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter med respirasjonsdepresjon, eller ved samtidig bruk av sentraltvirkende legemidler (se pkt. 4.5), eller dersom den anbefalte dosen overskrides betraktelig (se pkt. 4.9), siden man i disse tilfellene ikke kan utelukke risiko for respirasjonshemming.

Kramper er rapportert hos pasienter som er behandlet med tramadol innenfor de anbefalte doseringsnivåer. Risikoen kan øke dersom doseringsnivået overskrider den øvre anbefalte daglige dose (400 mg). Tramadol kan også øke risikoen for kramper hos pasienter som tar andre legemidler som senker krampestrekkelsen (se pkt. 4.5). Pasienter med epilepsi eller med risiko for krampeanfall bør kun unntaksvis behandles med tramadol.

Toleranse, psykisk og fysisk avhengighet kan utvikles, spesielt ved langtidsbruk. Ved bruk hos pasienter med tendenser til rusmisbruk eller avhengighet skal Tramadol Vitabalans kun administreres i kortere perioder og under nøye medisinsk kontroll.

Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med tramadol bør dosen gradvis trappes ned for å unngå abstinenssymptomer.

Tramadol er ikke egnet som substitusjonsbehandling til opioidavhengige pasienter. Selv om tramadol er en opioidagonist kan ikke preparatet hemme symptomene på morfinabstinens.

Tramadol er ikke egnet for behandling av barn under 12 år, siden sikkerhet og effekt ikke er vist i denne gruppen (se pkt. 4.2).

Tramadol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon.

Metabolisering via CYP2D6

Tramadol metaboliseres via leverenzymet CYP2D6. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet vil man ikke oppnå tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimater tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot har ultrarask

legemiddelmetabolisme er det økt risiko for å få bivirkninger forbundet med opioidtoksisitet, selv ved vanlige doser.

Vanlige symptomer på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, overfladisk pust, små pupiller, kvalme, oppkast, konstipasjon og manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan dette omfatte symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon, som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatalt. Den estimerte forekomsten av ultrarask legemiddelmetabolisme i ulike befolkningsgrupper er oppsummert nedenfor:

Populasjon	Forekomst i %
Afrikansk/etiopisk	29 %
Afrikansk-amerikansk	3,4 % til 6,5 %
Asiatisk	1,2 % til 2 %
Kaukasisk	3,6 % til 6,5 %
Gresk	6,0 %
Ungarsk	1,9 %
Nordeuropeisk	1 % til 2 %

Postoperativ bruk hos barn

I publisert litteratur er det rapportert at tramadol gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapné syndrom, har ført til sjeldne, men livstruende uønskede hendelser. Stor forsiktighet bør utvises ved administrering av tramadol til barn for postoperativ smertelindring, og bør følges opp nøye med hensyn på symptomer på opioidtoksisitet, inkludert respirasjonsdepresjon.

Barn med nedsatt lungefunksjon

Tramadol anbefales ikke til bruk hos barn med nedsatt lungefunksjon, inkludert ved neuromuskulære lidelser, alvorlige hjerte- eller lungelidelser, infeksjoner i de øvre luftveiene eller i lungene, multiple traumer eller omfattende kirurgiske inngrep. Disse faktorene kan forverre symptomene på opioidtoksisitet.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Tramadol Vitabalans og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Tramadol Vitabalans blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Binyreinsuffisiens

Smertestillende midler med opiat er noen ganger forårsake reversibel binyreinsuffisiens som krever overvåkning og erstatningsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på akutt eller kronisk binyreinsuffisiens kan inkludere f.eks. kraftige magesmerter, kvalme og oppkast, lavt blodtrykk, ekstrem utmattelse, redusert appetitt og vekttap.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, har blitt rapportert hos pasienter som har fått tramadol i kombinasjon med andre serotonerge midler eller tramadol alene (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9). Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk berettiget, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt under behandlingsstart og doseregulering.

Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere endret mental status, autonom ustabilitet, nevromuskulære avvik og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis det er mistanke om serotonergt syndrom bør en dosereduksjon eller seponering av behandling vurderes avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad. Seponering av serotonerge midler medfører vanligvis rask bedring.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tramadol Vitabalans skal ikke kombineres med MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

Hos pasienter behandlet med MAO-hemmere 14 dager før bruk av opioidet petidin, er det sett livstruende interaksjonseffekter på sentralnervesystemet (CNS), respirasjonssystemet og den kardiovaskulære funksjonen. Den samme interaksjonen med MAO-hemmere kan ikke utelukkes ved behandling med tramadol.

Samtidig administrering av tramadol og andre sentraltvirkende legemidler, inklusive alkohol, kan potensierte effektene på CNS (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Resultatene fra farmakokinetiske studier har hittil vist, at samtidig eller tidligere administrering av cimetidin (enzymhemmer) sannsynligvis ikke gir opphav til klinisk relevante interaksjoner. Samtidig eller tidligere administrering av karbamazepin (enzyminduser) kan redusere den smertestillende effekten og forkorte virketiden.

Ved samtidig administrering av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre legemidler som nedsetter krampeterskelen (som f.eks. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol), kan tramadol indusere og øke risikoen for kramper.

Samtidig terapeutisk bruk av tramadol og serotonerge legemidler, som f.eks. selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), MAO-hemmere (se pkt. 4.3), trisykliske antidepressiva og mirtazapin, kan forårsake serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4 og 4.8).

Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med tramadol og kumarinderivater (f.eks. warfarin) på grunn av rapporter med økt INR med større blødninger og bloduttredelser hos enkelte pasienter.

Andre legemidler som er kjent for å hemme CYP3A4, som f.eks. ketokonazol, ritonavir og erytromycin, kan hemme metabolismen av tramadol (N-demetylering), og sannsynligvis også metabolismen av den aktive O-demetylerede metabolitten. Den kliniske effekten av en slik interaksjon er ikke undersøkt (se pkt. 5.2).

Andre legemidler som er kjent for å hemme CYP2D6 kan hemme metabolismen av tramadol og påvirke plasmakonsentrasjonen av tramadol. Klinisk relevante interaksjoner er ikke rapportert (se pkt. 5.2).

I et begrenset antall studier ved pre- eller postoperativ bruk av den antiemetiske 5-HT₃-antagonisten ondansetron økte behovet for tramadol hos pasienter med postoperativ smerte.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Studier utført etter markedsføring antyder ingen effekt av tramadol på fertilitet.

Dyrestudier har ikke vist noen effekt av tramadol på fertilitet.

Graviditet

Dyrestudier med tramadol viste ved svært høye doser effekter på organutvikling, bendannelse og neonatal mortalitet. Teratogene effekter ble ikke sett. Tramadol går over i placenta. Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Derfor bør ikke tramadol brukes ved graviditet.

Tramadol administrert før eller under fødsel påvirker ikke livmorens kontraktilitet. Hos nyfødte kan det medføre forandringer i respirasjonsfrekvensen. Disse forandringene er vanligvis ikke klinisk relevante. Kronisk bruk under svangerskapet kan føre til neonatale abstinenssymptomer.

Amming

Ca. 0,1 % av tramaldosen skilles ut i morsmelk hos mennesker. I den umiddelbare postpartumperioden tilsvarer dette en gjennomsnittlig mengde tramadol inntatt av spedbarn som ammes på 3 % av morens vektjusterte dose, ved orale daglige doser på inntil 400 mg. Av denne grunnen bør tramadol ikke brukes under amming, eller alternativt, bør amming stoppes under behandling med tramadol. Ved én enkelt dose av tramadol er avbrytelse av ammingen vanligvis ikke nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tramadol Vitabalans kan gi søvnighet og svimmelhet selv når det brukes i angitte doser, og kan derfor svekke reaksjonsevnen til sjåfører og maskinoperatører. Dette gjelder særlig ved samtidig inntak av alkohol og andre psykotrope substanser. Tramadol kan også forårsake kramper, syns- og persepsjonsforstyrrelser. Dersom disse symptomene oppstår skal pasienten avstå fra å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er kvalme og svimmelhet, som begge forekommer hos flere enn 10 % av pasientene.

Bivirkningene er inndelt etter organklasser og etter følgende frekvens:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$),
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
- Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$),
- Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$),
- Svært sjeldne ($< 1/10\,000$).
- ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Allergiske reaksjoner (f.eks. dyspné, bronkospasme, hvesende pust, angionevrotisk ødem) og anafylakse.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne: Appetittforandringer.

Ikke kjent: Hypoglykemi.

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: Hallusinasjoner, forvirring, søvnforstyrrelser, usammenhengende tale, angst og mareritt. Psykiske bivirkninger kan oppstå etter administrering av tramadol og varierer individuelt i intensitet og type (avhengig av personlighet og varighet av behandling). Disse inkluderer humørsvingninger (vanligvis oppstemthet, av og til dysfori), forandringer i aktivitetsnivå (vanligvis redusert, av og til

økt) og forandringer i kognitiv og sensorisk evne (f.eks. besluttsomhet og persepsjonsforstyrrelser). Avhengighet kan forekomme.

Abstinenssymptomer kan forekomme, tilsvarende som de ved seponering av opiater: agitasjon, angst, nervøsitet, søvnløshet, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale symptomer. Andre symptomer som er sett svært sjelden ved seponering av tramadol inkluderer: panikkanfall, alvorlig angst, hallusinasjoner, parestesier, tinnitus og uvanlige CNS-symptomer (dvs. forvirring, vrangforestillinger, depersonalisering, derealisasjon, paranoia).

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Svimmelhet.

Vanlige: Hodepine, søvnighet.

Sjeldne: Taleforstyrrelser, parestesi, tremor, respirasjonsdepresjon, epileptiforme kramper, unormal koordinasjon, ufrivillige muskelkontraksjoner, synkope. Hvis den anbefalte dosen overskrides i betydelig grad og andre sentraltvirkende stoffer administreres samtidig (se pkt. 4.5), kan respirasjonshemming oppstå. Epileptiforme kramper oppstod hovedsakelig etter administrering av høye doser tramadol eller etter samtidig behandling med legemidler som kan senke krampeterskelen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ikke kjent: Serotonergt syndrom.

Øyesykdommer

Sjeldne: Miose, mydriasis, tåkesyn.

Hjerte/karsykdommer

Mindre vanlige: Kardiovaskulær regulering (palpitasjoner, takykardi, postural hypotensjon eller kardiovaskulær kollaps). Disse bivirkninger kan oppstå særlig ved intravenøs administrering og hos pasienter som er fysisk stresset.

Sjeldne: Bradykardi, økt blodtrykk.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: Dyspné

Ikke kjent: Hikke, forverring av astma har vært rapportert, skjønt årsakssammenhengen ikke er klarlagt.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme

Vanlige: Oppkast, forstoppelse, munntørrehet

Mindre vanlige: Brekninger; gastrointestinal irritasjon (en følelse av trykk i abdomen, oppblåsthet), diaré.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: I noen få tilfeller er det rapportert en økning i leverenzymverdier i tidsnær tilknytning til terapeutisk bruk av tramadol.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Svetting

Mindre vanlige: Hudreaksjoner (f.eks. kløe, utslett, urtikaria).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: Motorisk svakhet.

Sykdommer i nyre og urinveier

Sjeldne: Blæretømmingsforstyrrelser (vannlatingsbesvær og urinretensjon).

Generelle lidelser

Vanlige: Uvanlig tretthetsfølelse (fatigue)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

I prinsippet kan man ved intoksikasjon med tramadol forvente samme symptomer som ved intoksikasjon med andre sentralvirkende analgetiske midler (opioider). Dette omfatter spesielt miose, oppkast, kardiovaskulær kollaps, bevissthetsforstyrrelser inkludert koma og kramper samt respirasjonshemming inkludert respirasjonsstans. Serotonergt syndrom har også blitt rapportert.

Behandling

Generelle akutte tiltak gjelder. Avhengig av symptomene skal luftveiene holdes åpne (aspirasjon), oppretthold respirasjonen og sirkulasjonen. Antidot mot respirasjonshemming er nalokson. I dyreforsøk hadde nalokson ingen effekt på kramper. I slike tilfeller skal diazepam gis intravenøst.

Medisinsk kull eller ventrikkeltømming er anbefalt innen 2 timer etter inntak av overdose med tramadol. Ved forgiftning med svært store mengder tramadol eller tramadol depottabletter kan det være nyttig å gjenta behandlingen med medisinsk kull eller ventrikkeltømming.

Ved hemodialyse eller hemofiltrering elimineres tramadol i minimalt omfang fra serum. Det er derfor ikke tilstrekkelig med bare hemodialyse eller hemofiltrering ved behandling av akutt forgiftning med tramadol.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, andre opioider, ATC-kode: N02A X02.

Tramadol er et sentraltvirkende opioidanalgetikum. Det er en ikke-selektiv ren agonist på my-, delta- og kappa-opioidreseptorer med en høyere affinitet til my-reseptorer. Andre mekanismer som kan medvirke til den analgetiske effekt er hemming av nevronets reopptak av noradrenalin og stimulering av serotoninfrigjøring.

Tramadol har en hostedempende effekt. I motsetning til morfin har et vidt spekter av analgetiske doser tramadol ingen respirasjonshemmende effekt. Den gastrointestinale motilitet blir også mindre påvirket. Påvirkning av det kardiovaskulære systemet synes å være svak. Tramadol er rapportert å være fra 1/10 (en tiendedel) til 1/6 (en sjettedel) så potent som morfin.

Pediatrik populasjon

Effekten av enteral og parenteral administrasjon av tramadol er undersøkt i kliniske studier som omfattet mer enn 2000 pediatriske pasienter fra nyfødte til 17 års alder. Indikasjonene for smertebehandling undersøkt i disse studiene omfattet smerter etter kirurgi (primært abdominal), etter kirurgisk tanntrekking, smerter ved frakturer, forbrenning og traumer, samt andre smertefulle tilstander som normalt krever analgetisk behandling i minst 7 dager.

Ved enkeltdoser på opptil 2 mg/kg eller flere doser på opptil 8 mg/kg per dag (opp til maksimalt 400 mg per dag) viste effekten av tramadol seg å være bedre enn placebo, og bedre eller like god som paracetamol, nalbufin, petidin eller lavdose morfin. De kliniske studiene bekreftet effekten av tramadol. Sikkerhetsprofilen for tramadol var lik hos voksne og pediatriske pasienter over 1 år (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Over 90 % av tramadol absorberes etter oral administrasjon. Den gjennomsnittlige, absolutte biotilgjengeligheten ligger på ca. 70 %, og er uavhengig av samtidig inntak av mat. Forskjellen mellom absorbert og ikke metabolisert tilgjengelig tramadol skyldes sannsynligvis den lave første passasje effekten. Etter peroral administrering er første passasje effekten på maksimalt 30 %. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås etter ca. 2 timer etter oralt inntak av tramadol.

Tramadol har høy vevsaffinitet (distribusjonsvolumet er 203+40 l). Tramadol har en plasmaproteinbinding på rundt 20 %.

Tramadol passerer blod-hjerne-barrieren og placenta. Svært små mengder av stoffet og dets O-desmetylderivat gjenfinnes i morsmelk (henholdsvis 0,1 % og 0,02 % av tilført dose).

Hos mennesker metaboliseres tramadol hovedsakelig gjennom N- og O-demetylering samt ved konjugering av O-demetyleringsproduktene med glukuronsyre. Bare O-desmetyltramadol er farmakologisk aktiv. Det er betydelig interindividuelle kvantitative forskjeller mellom de andre metabolittene. Så langt har 11 metabolitter blitt funnet i urinen. Dyrestudier har vist at O-desmetyltramadol er mer potent enn morsubstansen med en faktor 2-4. O-desmetyltramadols halveringstid er 7,9 timer (intervall 5,4-9,6 timer) og er omtrent den samme som for tramadol.

Hemming av én eller begge typene av isoenzymene CYP3A4 og CYP2D6 involvert i biotransformasjonen av tramadol kan påvirke plasmakonsentrasjonen av tramadol ellers dens aktive metabolitt.

Tramadol og dens metabolitter utskilles nesten fullstendig via nyrene. Den kumulative utskillelsen via urinen utgjør 90 % av den totale radioaktiviteten av administrert dose. Elimineringshalveringstiden er ca. 6 timer, uavhengig av administrasjonsmåte. Hos pasienter som er over 75 år kan den være forlenget med en faktor på ca. 1,4. Hos pasienter med levercirrhose har det blitt fastslått elimineringshalveringstider på $13,3 \pm 4,9$ timer (tramadol) og $18,5 \pm 9,4$ timer (O-desmetyltramadol), i et ekstremt tilfelle henholdsvis 22,3 timer og 36 timer. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 5 ml/min) var verdiene $11 + 3,2$ timer og $16,9 + 3$ timer, i et ekstremt tilfelle henholdsvis 19,5 timer og 43,2 timer.

Tramadol har en lineær farmakokinetisk profil innen det terapeutiske området.

Forholdet mellom serumkonsentrasjoner og analgetisk effekt er doseavhengig, men varierer betydelig i enkelte tilfeller. Serumkonsentrasjoner på 100-300 ng/ml er vanligvis effektive.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken for tramadol og O-desmetyltramadol etter enkeltdose og flerdose peroral administrasjon til individer i alderen 1 år til 16 år ble funnet å være sammenlignbar med voksne etter dosejustering for kroppsvekt, men med høyere variasjoner mellom individer hos barn i alderen 8 år og yngre.

Farmakokinetikken for tramadol og O-desmetyltramadol hos barn under 1 år er undersøkt, men ikke fullstendig karakterisert. Informasjon fra studier som omfattet denne aldersgruppen tyder på at dannelseshastigheten for O-desmetyltramadol via CYP2D6 øker kontinuerlig hos nyfødte, og voksenivå av CYP2D6-aktivitet antas å bli nådd omkring 1 års alder. I tillegg kan umodne glukuroniseringssystemer og umoden nyrefunksjon resultere i langsom eliminering og akkumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ved gjentatt peroral og parenteral administrering av tramadol til rotter og hunder i 6-26 uker og peroral administrering i 12 måneder til hunder viste de hematologiske, klinisk-kjemiske og

histologiske undersøkelser ingen tegn til substansrelaterte forandringer. Effekter på CNS oppstod først etter doser som lå betydelig over de terapeutiske dosene: rastløshet, økt spyttsekresjon, kramper og redusert vektøkning. Rotter og hunder tolererte perorale doser på henholdsvis 20 mg/kg og 10 mg/kg kroppsvekt og hunder tolererte rektale doser på 20 mg/kg kroppsvekt uten noen effekter.

Hos rotte ga tramadol toksiske effekter hos morydyrene, og økt dødelighet hos nyfødte ved doser på 50 mg/kg/dag og høyere. Hos avkommet oppstod retardasjon i form av forstyrrelser i bendannelse og forsinket åpning av vagina og øyne. Fertiliteten hos hann- og hunnrøttene ble ikke påvirket. Hos kaniner ble det sett toksiske effekter hos morydyrene fra 125 mg/kg og høyere, samt skjelettforandringer hos avkommet.

I noen *in vitro*-tester ble det sett mutagene effekter. Tilsvarende ble ikke sett *in vivo*. I henhold til erfaring så langt kan tramadol klassifiseres som ikke-mutagent.

Karsinogenitetsstudier med tramadolhydroklorid er utført på rotter og mus. Hos rotte var det ingen tegn til substansrelatert økning av tumorforekomst. Hos mus så man en økt forekomst av levercelleadenomer hos hanndyr (doserelatert, ikke-signifikant økning fra 15 mg/kg og oppover) og en økning i lungetumorer hos hunndyr i alle doseringsgrupper (signifikant, men ikke doserelatert).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat
Natriumstivelsesglykolat (type A)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 og 300 tabletter i blister (PVC/A1).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINLAND

Tel: +358 (3) 615600
Faks: +358 (3) 6183130

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8528

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.10.2012
Dato for siste fornyelse: 26.07.2017

10. OPPDATERINGSDATO

27.12.2021