

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Krka 100 mg depottabletit  
Tramadol Krka 150 mg depottabletit  
Tramadol Krka 200 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.  
Yksi depottabletti sisältää 150 mg tramadolihydrokloridia.  
Yksi depottabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

|           | 100 mg depottabletti | 150 mg depottabletti | 200 mg depottabletti |
|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Laktoosi: | 2,38 mg              | 2,37 mg              | 2,34 mg              |

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Tramadol Krka 100 mg depottabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä T1.  
Tabletin halkaisija: noin 10 mm.

Tramadol Krka 150 mg depottabletti:

Vaalean oranssi-pinkki, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä T2. Tabletin halkaisija: noin 10 mm.

Tramadol Krka 200 mg depottabletti:

Vaaleanpunertava, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä T3. Tabletin halkaisija: noin 10 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoitoon.

Tramadol Krka on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

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

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret*

Aloitussannos on tavallisesti 50–100 mg tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa, aamulla ja illalla. Jos aloitusannos on pienempi kuin 100 mg, tulee käyttää vaihtoehtoisista tramadolihydrokloridia sisältävää valmistetta. Jos tämä annos ei tuo riittävää kivun lievitystä, voidaan annosta nostaa 150 mg:aan tai 200 mg:aan tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

#### *Pediatriset potilaat*

Tramadol Krka ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

#### *Läkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat/dialyysihoitoa saavat ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

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

#### *Hoidon kesto*

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

#### *Hoidon tavoitteet ja lopettaminen*

Ennen Tramadol Krka -hoidon aloittamista, on yhdessä potilaan kanssa sovittava kivunhoitosuosituksen mukaisesta hoitostrategiasta, johon sisältyvät hoidon kesto, hoitotavoitteet ja suunnitelma hoidon lopettamiseksi. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarvetta, harkita hoidon lopettamista ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoidoa, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos riittävää kivunhallintaa ei ole saavutettu, hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tramadol Krka -valmistetta ei tule antaa potilaille

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on akuutti alkoholi-, hypnootti-, analgeetti-, opioidi- tai muu psyykenlääkemyrkytys
- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5)
- epilepsia, jota ei ole saatu hoidolla hallintaan
- huumausaineiden vieroitushoitoon.

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

Tramadolin käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilailla, joilla esiintyy opioidiriippuvuutta, joilla on päähän kohdistunut vamma, jotka ovat sokissa, joiden tajunnan taso on

tuntemattomasta syystä laskenut, joilla on hengityskeskuksen tai hengitystoiminnan häiriötä tai joilla kallonsisäinen paine on suurentunut.

Tramadolia tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Kouristuksia on todettu joillakin potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositelluilla annostasoilla. Vaara saattaa olla suurempi tramadoliannosten ylittäessä suositellun suurimman vuorokausiannoksen (400 mg). Lisäksi tramadoli saattaa lisätä kouristuskohtausten riskiä potilailla, jotka käyttävät muita kouristuskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Potilaita, joilla on epilepsia tai taipumus saada kouristuskohtauksia, tulee ainoastaan pakottavissa tapauksissa hoitaa tramadolilla.

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

#### 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.

#### Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriötä, 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 laihtuminen.

#### Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten Tramadol Krka -valmisteiden, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön (OUD). Toistuva

Tramadol Krka -valmisteiden käyttö voi aiheuttaa opioidien käyttöhäiriön. Suurempi annos ja opioidihoidon pidempi kesto voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä.

Tramadol Krka -valmisteiden väärinkäyttö tai tahallinen ohjeiden vastainen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisriski on suurentunut potilailla, joilla tai joiden sukulaisilla (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt pähteiden (mukaan lukien alkoholin) käytön ongelmia, tupakoitsijoilla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyshäiriötä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriötä).

Ennen hoidon aloittamista Tramadol Krka -valmisteella ja hoidon aikana potilaan kanssa on sovittava hoidon tavoitteista ja lopettamissuunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Ennen hoitoa ja sen aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin. Potilaita on seurattava sellaisten merkkien varalta, jotka viittaavat päihdehakuiseen käyttäytymiseen (esim. liian aikaisin tehdyt reseptien uusimispyynnöt).

Tähän sisältyy samanaikaisten käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten

bentsodiatsepiinien) tarkistus. Potilaille, joilla on opioidien käyttöhäiriön merkkejä tai oireita, pitää harkita riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Tramadoli ei sovellu korvaushoidoksi opioidiriippuvaisille potilaille. Vaikka tramadoli on opioidiagonisti, sillä ei voida estää morfiinin vieroitusoireita.

Tramadolin ja sedatiivisten lääkevalmisteiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä tramadolia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Sen vuoksi on erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

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

#### *CYP2D6-metabolia*

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta välttämättä 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Henkeä uhkaavia keskushermoston, hengitys- sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan liittyviä yhteisvaikutuksia on todettu potilailla, jotka ovat saaneet MAO-estäjiä viimeisten 14 päivän aikana ennen opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO-estäjien kanssa ei voi poissulkea Tramadol Krka -valmisteen käytön yhteydessä.

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

Farmakokineettisten tutkimusten tulokset ovat osoittaneet toistaiseksi, että simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen tramadolin antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä interaktioita. Karbamatsepiinin (entsyymi-induktori) edeltävä tai samanaikainen käyttö saattaa heikentää ja lyhentää tramadolin analgeettista vaikutusta.

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

Tramadol Krka -valmisteen samanaikainen käyttö yhdessä gabapentinoisien (gabapentiini ja pregabaliini) kanssa voi johtaa hengityslamaan, hypotensioon, syvään sedatioon, koomaan tai kuolemaan.

Tramadoli voi saada aikaan kouristuksia ja voimistaa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), trisyklisten masennuslääkkeiden, antipsykoottien ja muiden kouristuskynnystä alentavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin, tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

Tramadolin samanaikainen käyttö serotonergisten lääkevalmisteiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), MAO:n estäjien (ks. kohta 4.3), trisyklisten masennuslääkkeiden ja mirtatsapiinin, kanssa saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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

Muut tunnetut sytokromi CYP3A4:ää inhiboivat aineet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat inhiboida tramadolin metaboloitumista (N-demetylaatiota) sekä todennäköisesti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboloitumista. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 4.8).

Antiemeetti 5-HT<sub>3</sub> antagonisti ondansetronin pre- ja postoperatiivinen käyttö on lisännyt tramadolin tarvetta postoperatiivisesta kivusta kärsivillä potilailla rajoitetussa määrässä tutkimuksia.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadolialtistukset ovat aiheuttaneet muutoksia elinten kehitymisessä, luutumissa ja neonatalikuolleisuudessa. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolin turvallisuudesta raskauden aikaisessa käytössä ei ole riittävästi tietoa. 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 ole tavallisesti kliinisesti merkitystä. Jatkuva käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle.

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

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

Tramadoli saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä. Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä muiden psykotrooppisten aineiden, erityisesti alkoholin, kanssa. Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa kognitiivisten toimintojen heikentymistä ja vaikuttaa potilaan turvalliseen ajokykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Esiintyvyyksiheydet 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 esiintyvyyden arviointiin)

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

|                               | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen   | Tuntematon   |
|-------------------------------|---------------|---------|-------------------|---|--------------|
| Immuunijärjestelmä            |               |         |                   | Allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioedeema) ja anafylaksia  |              |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus |               |         |                   | Ruokahalun muutokset  | Hypoglykemia |
| Psyykkiset häiriöt            |               |         |                   | Hallusinaatiot, sekavuustila, unihäiriöt, delirium, ahdistuneisuus ja painajaiset. Eitoivottuja psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöstä |              |

|          |         |                        |  |   |                        |
|----------|---------|------------------------|--|---|------------------------|
|          |         |                        |  | <p>toiseen voimakkuudeltaan ja luonteeltaan (riippuen persoonallisuudesta ja hoidon kestosta), voi ilmetä. Näitä ovat mielialan muutokset (tavallisesti euforia, toisinaan dysforia), aktiivisuuden muutokset (tavallisesti vähentyminen, toisinaan lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttämisen muutokset, havaintohäiriöt). Lääkeriippuvuutta voi ilmetä.<sup>1</sup> Seuraavia lääkkeen käytön lopettamiseen liittyviä oireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi ilmetä: agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet. Muita tramadolin käytön lopettamisen yhteydessä hyvin harvoin todettuja oireita ovat: paniikkikohtaukset, vaikea-asteinen ahdistuneisuus, aistiharhat, parestesiat, tinnitus ja poikkeavat keskushermosto-oireet (eli sekavuustila, harhaluulot, depersonalisaatio, derealisaatio, vainoharhaisuus).</p> |                        |
| Hermosto | Huimaus | Päänsärky, uneliaisuus |  | <p>Puheen häiriöt, parestesiat, vapina, kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen.</p>  | Serotoniini-oireyhtymä |

|  |              |                                     |  |  |       |
|--|--------------|-------------------------------------|--|--|-------|
|  |              |                                     |  | Kouristuksia esiintyi pääasiassa suurten tramadoliannosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskyynnystä alentavan lääkevalmisteen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).   |       |
| Silmät                                   |              |                                     |  | Mioosi, mydriaasi, näön hämärtyminen   |       |
| Sydän                                    |              |                                     | Kardiovaskulaariset säätelyhäiriöt (palpitaatio, takykardia). Näitä haittavaikutuksia voi ilmetä etenkin laskimonsisäisen annostelun yhteydessä ja fyysisesti rasittuneilla potilailla.  | Bradykardia  |       |
| Verisuonisto                             |              |                                     | Kardiovaskulaariset säätelyhäiriöt (posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä etenkin laskimoon tapahtuvan annon yhteydessä sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla. |  |       |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina |              |                                     |  | Hengityslama, dyspnea. Jos suositusannokset ylitetään huomattavasti ja samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5), saattaa esiintyä hengityslamaa. Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa. | Hikka |
| Ruoansulatuselimistö                     | Pahoinvointi | Ummetus, suun kuivuminen, oksentelu | Oksentamistunne, epä mukava tunne mahasuolikanavassa (paineentunne   |  |       |



|   |  |                |   |  |  |
|---|--|----------------|---|--|--|
|   |  |                | vatsassa,<br>turvotus), ripuli                          |  |  |
| Maksa ja sappi                                |  |                |   |  | Yksittäistapauksina on raportoitu maksaentsyymien kohoamista, joka on ilmennyt tramadolin terapeuttisen käytön aikana. |
| Iho ja ihonalainen kudus                      |  | Runsas hikoilu | Ihoreaktiot (esimerkiksi kutina, ihottuma, nokkosrokko) |  |  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 |  |                |   | Motorinen heikkous                                     |  |
| Munuaiset ja virtsatie                        |  |                |   | Virtsaamisen häiriöt (virtsaamisvaikeus ja virtsaumpi) |  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |  | Väsymys        |   |  |  |
| Tutkimukset                                   |  |                |   | Verenpaineen nousu                                     |  |

<sup>1</sup>Toistuva Tramadol Krka -valmisteen käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, jopa terapeuttisilla annoksilla. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (katso kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Periaatteessa tramadolimyrkytyksestä odotettavissa olevat oireet ovat samankaltaisia kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengitystoiminnan lamaantuminen (jopa hengityspysähdys). Myös serotoniinioireyhtymää on raportoitu.

### Hoito

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

Jos myrkytys liittyy suun kautta otettuun lääkekuuon, ruoansulatuselimistön puhdistamista aktiivihieillä tai mahahuuhtelulla suositellaan vain kahden tunnin kuluessa tramadoln ottamisesta.

Myöhemmin tehty ruoansulatuselimistön puhdistus saattaa olla hyödyllinen, jos myrkytys on aiheutunut poikkeuksellisen suurista lääkemääristä tai pitkävaikutteisesta lääkekuuosta.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen Tramadol Krka -valmisteen aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio ei riitä detoksifikaatiohoidoksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, Muut opioidit; ATC-koodi: N02AX02.

#### Vaikutusmekanismi

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas  $\mu$ -,  $\delta$ - ja  $\kappa$ -opioidireseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti  $\mu$ -reseptoriin. Tramadoli vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin eritystä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tramadolilla on yskänärsytyistä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei ole laajalla analgeettisella annosalueella hengitystoimintaa lamaavaa vaikutusta. Se ei myöskään vaikuta mahasuolikanavan motiliteettiin. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadoln vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10 (yksi kymmenesosa) – 1/6 (yksi kuudesosa) morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadoln vaikutusta yli 2000 pediatrisella potilaalla, joiden ikä vaihteli vastasyntyneestä 17 ikävuoteen. Tutkimuksissa hoidettiin seuraavista syistä aiheutunutta kipua: leikkauksen (usein abdominaalisten leikkausten) jälkeinen kipu, 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), tramadoln todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampaa ja tehokkaampaa tai yhtä tehokasta kuin parasetamoli, nalbufiini, petidiini tai pieniannoksinen morfiini. Tutkimukset osoittivat tramadoln tehon. Tramadoln turvallisuusprofiili oli samanlainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

Oraalisesta tramadolihydrokloridiannoksesta imeytyy yli 90 %. Sen keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuuteen. Ero imeytyneen ja plasmassa todetun muuttumattoman tramadoln määrän välillä johtuu todennäköisesti vähäisestä ensikierron metaboliasta. Oraalisesta annoksesta metaboloituu ensikierrossa kuitenkin enimmillään vain 30 %.

#### Jakautuminen

Huippupitoisuus plasmassa ( $C_{\max} = 141 \pm 40$  ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua tramadolihydrokloridi 100 mg depottablettien ottamisen jälkeen. Tramadolihydrokloridi 200 mg depottableteilla vastaava pitoisuus ( $C_{\max} = 260 \pm 62$  ng/ml) saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

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

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

#### Biotransformaatio

Ihmisellä tramadolin metabolia koostuu pääasiassa N- ja O-demetylaatiosta sekä O-demetylaatiotuotteiden glukuronikonjugaatiosta. Metaboliiteista ainoastaan O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen. Toistaiseksi virtsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-desmetyylitramadoli on vaikutukseltaan 2–4 kertaa voimakkaampi kuin tramadoli. Sen puoliintumisaika  $t_{1/2,b}$  on 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4–9,6 h; 6 tervettä vapaaehtoista) ja 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.

#### Eliminaatio

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyy virtsan mukana. Tramadolin eliminaation puoliintumisaika,  $t_{1/2,b}$ , on noin 6 tuntia riippumatta antotavasta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla noin 1,4 kertaa pitempi. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa hieman pidentää tramadolin puoliintumisaikaa. Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisajoksi on saatu  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadoli) ja  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 h ja 36 h. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma  $< 5$  ml/min) vastaavat keskiarvot olivat  $11 \pm 3,2$  h ja  $16,9 \pm 3$  h sekä äärimmäiset arvot 19,5 h ja 43,2 h.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tramadolia suun kautta ja parenteraalisesti 6–26 viikon ajan sekä koirille suun kautta 12 kuukauden ajan, koe-eläimissä ei todettu tramadolialtistukseen liittyviä hematologisia, kliinisiä-kemiallisia eikä histologisia muutoksia. Keskushermostovaikutuksia, joita todettiin ainoastaan suurilla, terapeuttisen annosalueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljen erityminen, kouristukset ja hidastunut painon lisäys. Rotat sietivät ilman haittavaikutuksia oraalisia 20 mg/kg annoksia sekä koirat oraalisia 10 mg/kg ja rektaalaisia 20 mg/kg annoksia.

Tramadolin antaminen 50 mg/kg/vrk ja sitä suurempina annoksina aiheutti myrkytysvaikutuksia tiineissä rotissa ja lisäsi vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisillä tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä ja vaginan ja silmien avautumisen viivästymistä. Urosten hedelmällisyys ei muuttunut. Suuret annokset (50 mg/kg/vrk tai sitä suuremmat annokset) vähensivät naaraiden tiineysfrekvenssiä. Tramadoliannos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat myrkytysvaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustoepämuodostumia jälkeläisissä.

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Triasetiini

Punainen rautaoksidi (E172) - ainoastaan 150 mg ja 200 mg depottabletit

Keltainen rautaoksidi (E172) - ainoastaan 150 mg ja 200 mg depottabletit

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Lapsiturvallinen läpipainopakkaus (PVC/PVDC-valkoinen kalvo/kuumasaumattu paperi/Al-folio): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 depottablettia pahvipakkauksessa.

Perforoitu lapsiturvallinen yksittäispakattu läpipainopakkaus (PVC/PVDC-valkoinen kalvo//kuumasaumattu paperi/Al-folio): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 depottablettia pahvipakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

MTnr: 35806 (100 mg)

MTnr: 35807 (150 mg)

MTnr: 35808 (200 mg)

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.10.2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.10.2023

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.5.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Krka 100 mg depottabletter  
Tramadol Krka 150 mg depottabletter  
Tramadol Krka 200 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid.  
Varje depottablett innehåller 150 mg tramadolhydroklorid.  
Varje depottablett innehåller 200 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

|         | 100 mg depottabletter | 150 mg depottabletter | 200 mg depottabletter |
|---------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Laktos: | 2,38 mg               | 2,37 mg               | 2,34 mg               |

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Tramadol Krka 100 mg depottabletter:

Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter medpräglat märke T1 på ena sidan av tabletten.  
Tablettdiameter: ca 10 mm.

Tramadol Krka 150 mg depottabletter:

Ljust orangerosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter medpräglat märke T2 på ena sidan av tabletten. Tablettdiameter: ca 10 mm.

Tramadol Krka 200 mg depottabletter:

Ljusrosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter medpräglat märke T3 på ena sidan av tabletten.  
Tablettdiameter: ca 10 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

Tramadol Krka är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar över 12 år.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen skall anpassas beroende på smärtintensiteten och känsligheten hos den enskilda patienten. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. Dagsdoser om 400 mg aktiv substans bör inte överskridas annat än under speciella omständigheter. Såvida inte annat föreskrivs, skall Tramadol Krka administreras på följande sätt:

*Vuxna och ungdomar över 12 år*

Vanlig startdos är 50–100 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen, morgon och kväll. Om en startdos som är lägre än 100 mg krävs, ska en alternativ produkt innehållande tramadolhydroklorid användas. Om smärtlindringen är otillräcklig, kan dosen ökas till 150 mg eller 200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

#### *Pediatrik population*

Tramadol Krka är inte lämpligt för barn under 12 år.

#### *Äldre patienter*

Vanligtvis behövs ingen dosanpassning för patienter upp till 75 år utan kliniskt fastställt lever- eller njurinsufficiens. Eliminationen för tramadol kan bli förlängd hos personer över 75 år. Om så krävs, bör därför doseringsintervallet förlängas i enlighet med patientens behov.

#### *Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens*

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. Hos dessa patienter ska förlängning av doseringsintervallet noga övervägas beroende på patientens behov. Tramadol Krka depottabletter rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

#### Administreringssätt

För oral användning.

Tabletter ska sväljas hela, inte delas eller tuggas, med tillräckligt med vätska. Tablettorna kan tas oberoende av måltid.

#### *Behandlingstid*

Tramadol får under inga förhållanden användas under längre tid än absolut nödvändigt. Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling skall noggrann och regelbunden övervakning ske (vid behov med avbrott i behandlingen) för att fastställa huruvida och i vilken omfattning ytterligare behandling krävs.

#### *Behandlingsmål och utsättning av behandlingen*

Innan behandling med Tramadol Krka 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 Krka är kontraindicerat:

- Vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Vid akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka.
- Hos patienter som får monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), eller som tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5).
- Hos patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling.
- För användning vid narkotikaavvänjning.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Tramadol ska endast användas med särskild försiktighet 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.

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

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

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med andningsdepression 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.

#### 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 gastrointestina symtom.

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

#### 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.

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

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Tramadol Krka. Upprepad användning av Tramadol Krka kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Tramadol Krka 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 Krka 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.

Tramadol är inte lämpligt som ersättningsmedel vid opioidberoende. Trots att tramadol är en opioidagonist kan inte abstinenssymtom av morfin undertryckas.



Samtidig användning av tramadol 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 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).

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

#### *CYP2D6 metabolism*

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer eventuellt 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 av opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser.

Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, yttlig 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:

| <i>Population</i>  | <i>Prevalens (%)</i> |
|--------------------|----------------------|
| 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. Extrem 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 till följd av 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.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

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

Hos patienter som har behandlats 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 Krka.

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

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.

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

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotiska läkemedel och andra krampröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) att orsaka 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) p.g.a. 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 studerats (se avsnitt 4.8).

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**

### Graviditet

Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade påverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. 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. Det 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 % av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Under den omedelbara postpartumperioden, för dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3 % 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.

## Fertilitet

Uppföljning efter marknadsföring tyder på att tramadol inte har någon påverkan på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan av tramadol på fertiliteten.

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

Även vid normal dosering kan tramadol ge upphov till sömnhet och yrsel, varför reaktionsförmågan för t.ex. bilförare och maskinoperatörer kan försämrats. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol.

Detta läkemedel kan påverka den kognitiva förmågan och påverka en patients förmåga att framföra motorfordon på ett säkert sätt.

## 4.8 Biverkningar

Frekvensen på biverkningarna klassificeras enligt följande:

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

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel. Båda förekommer hos mer än 10 % av patienterna.

|                          | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta   | Ingen känd frekvens |
|--------------------------|----------------|---------|----------------|---|---------------------|
| Immunsystemet            |                |         |                | Allergiska reaktioner (t.ex. andnöd, bronkospasmer, väsljud, angioneurotiskt ödem) och anafylaktisk chock.  |                     |
| Metabolism och nutrition |                |         |                | Aptitförändringar.  | Hypoglykemi.        |
| Psyksiska störningar     |                |         |                | Hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium, oro och mardrömmar. Psyksiska biverkningar kan förekomma efter administrering av tramadol. Dessa varierar från individ till individ med avseende på svårighetsgrad och art (beroende på personlighet och behandlingstid). Här kan nämnas förändringar av sinnesstämning (vanligen euforiskt humör, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning, ibland ökning) och förändringar av kognitiv och sensorisk kapacitet (t.ex. förmåga att fatta |                     |

|   | Mycket vanliga | Vanliga              | Mindre vanliga   | Sällsynta  | Ingen känd frekvens  |
|---|----------------|----------------------|--|--|----------------------|
|   |                |                      |  | <p>beslut, uppfattningsförmåga). Tramadol kan ge upphov till beroende.<sup>1</sup></p> <p>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).</p> |                      |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> | Yrsel.         | Huvudvärk, dåsighet. |  | <p>Talstörningar, parestesier, tremor, epileptiska kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope.</p> <p>Kramper inträffade huvudsakligen efter höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.4 samt 4.5).</p>  | Serotonergt syndrom. |
| <b>Ögon</b>                               |                |                      |  | Mios, mydriasis, dimsyn.   |                      |
| <b>Hjärtat</b>                            |                |                      | Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på | Bradykardi.  |                      |

|  | Mycket vanliga | Vanliga                               | Mindre vanliga  | Sällsynta  | Ingen känd frekvens   |
|--|----------------|---------------------------------------|---|--|---|
|  |                |                                       | patienter som utsätts för fysisk belastning.  |  |   |
| <b>Blodkärl</b>                                |                |                                       | Kardiovaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning. |  |   |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |                |                                       |   | Andningsdepression, dyspné. Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5) finns risk för andningsdepression. Förvärrad astma har rapporterats, men ett orsakssamband har inte fastställts. | Hicka.  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          | Illamående.    | Förstoppning, muntorrhet, kräkningar. | Kvälningar, gastrointestinal obehag (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré.  |  |   |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     |                |                                       |   |  | Enstaka fall av leverenzymstegring i blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol. |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                 |                | Hyperhidros.                          | Hudreaktioner (t.ex. klåda, hudutslag och nässelutslag).  |  |   |

|   | Mycket vanliga | Vanliga   | Mindre vanliga | Sällsynta  | Ingen känd frekvens |
|---|----------------|-----------|----------------|--|---------------------|
| Muskulo-skeletala systemet och bindväv                      |                |           |                | Motorisk svaghet.                                  |                     |
| Njurar och urinvägar  |                |           |                | Blåstömningsrubbningar (dysuri och urinretention). |                     |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället |                | Trötthet. |                |  |                     |
| Undersökningar  |                |           |                | Förhöjt blodtryck.                                 |                     |

<sup>1</sup>Upprepad användning av Tramadol Krka 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

I princip kan förgiftning med tramadol ge liknande symtom som för andra centralverkande analgetiska medel (opioider) förväntas. Bland dessa i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, medvetanderubbningar/koma, konvulsioner och andningsbesvär/andningsstillestånd. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

### Behandling

Akutåtgärder skall, beroende på symtomen, vidtas för att hålla fria luftvägar (aspiration!), upprätthålla andningen och cirkulationen. Antidot mot andningsdepression är naloxon. Naloxon hade ingen effekt på konvulsioner vid djurförsök. I sådana fall skall diazepam ges intravenöst.

I fall av förgiftning med orala beredningar, rekommenderas dekontaminering med aktivt kol eller ventrikelsköljning endast inom 2 timmar efter intag av tramadol. Dekontaminering vid en senare tidpunkt kan vara lämpligt i fall av förgiftning med exceptionellt stora mängder eller vid intag långverkande formuleringar.

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.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

### Verkningsmekanism

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

### Klinisk effekt och säkerhet

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol inom ett brett terapeutiskt fönster ingen andningshämmande effekt. Inte heller påverkas den gastrointestinala peristaltiken. Effekterna på det kardiovaskulära systemet tenderar att vara ringa. Potensen av tramadol uppges vara 1/10 (en tiondel) till 1/6 (en sjättedel) av morfins.

### 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 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**

### Absorption

Över 90 % av tramadolhydroklorid absorberas efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten ligger på omkring 70 %, och är oberoende av samtidigt intag av föda. Skillnaden mellan absorberat och icke-metaboliserat tillgängligt tramadol beror troligtvis på den låga första passage-effekten. Efter oral administrering är första passage-effekten maximalt 30 %.

### Distribution

Efter administrering av tramadolhydroklorid 100 mg depottabletter är maximal plasmakoncentration  $C_{\max} = 141 \pm 40$  ng/ml uppnådd efter 4,9 timmar. Efter administrering av tramadolhydroklorid 200 mg depottabletter är  $C_{\max} = 260 \pm 62$  ng/ml uppnådd efter 4,8 timmar.

Tramadol har en hög vävnadsaffinitet ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l) och en plasmaproteinbindning på omkring 20 %.

Tramadol passerar över blod-hjärn-barriären och över placentan. Mycket små mängder av substansen och dess O-desmetylderivat påträffas i bröstmjölk (0,1 % respektive 0,02 % av den givna dosen).

### Metabolism

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  $t_{1/2\beta}$  (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 medverkar i metabolismen av tramadol, kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit.

### Eliminering

Tramadol och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Den kumulativa utsöndringen via urinen utgör 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos.

Eliminationshalveringstiden  $t_{1/2\beta}$  är cirka 6 timmar, oberoende av administrationsätt. Hos patienter

över 75 år kan den förlängas med en faktor på omkring 1,4. Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirrhos har elimineringshalveringstider om  $13,3 \pm 4,9$  timmar (tramadol) och  $18,5 \pm 9,4$  timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 respektive 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 timmar respektive 43,2 timmar.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Tramadol visar en linjär farmakokinetisk profil i det terapeutiska doseringsområdet.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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 sätt likvärdig med den för vuxna vid dosjustering efter kroppsvikt, men med en större mellanindivid variabilitet hos barn från 8 år och nedåt. Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol har studerats, men inte helt karaktäriserats 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 omogen glukuronideringsförmåga och omogen 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. Centralnervösa 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 respektive 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 benbildnings-rubbningar och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar påverkades inte. Efter högre doser (från 50 mg/kg/dag och uppåt) uppvisade honor en minskad fertilitet. 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 i förekomsten av tumörer. 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**

#### Tablettkärna

Hypromellos



Mikrokristallin cellulosa  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos  
Laktosmonohydrat  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Triacetin

Järnoxid, röd (E172) – endast för 150 mg och 200 mg depottabletter

Järnoxid, gul (E172) - endast för 150 mg och 200 mg depottabletter

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Barnskyddande blister (PVC/PVDC vit film//värmeförseglingspapper/Al folie): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 depottabletter, i en kartong.

Perforerade endos barnskyddande blister (PVC/PVDC vit film//värmeförseglingspapper/Al folie): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 depottabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

35806 (100 mg)

35807 (150 mg)

35808 (200 mg)

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

Datum för det första godkännandet: 26.10.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 5.10.2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.5.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).