

 **5. februar 2025**

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Tramadol "Vitabalans", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 27986

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tramadol "Vitabalans"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 50 mg tramadolhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide, runde, konvekse tabletter med delekærv på den ene side. Diameter: 9 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af moderate til svære smerter.

**4.2 Dosering og administration**

Dosis bør tilpasses intensiteten af smerten samt den individuelle patients følsomhed. Den laveste effektive dosis for analgesi skal generelt vælges.

Medmindre andet er ordineret, bør Tramadol "Vitabalans" administreres som følger:

**Voksne og børn over 12 år:**

Initialdosis er 50-100 mg (1-2 tabletter), afhængigt af smerteintensiteten. Herefter kan gives doser på 50 eller 100 mg (1 eller 2 tabletter) 3-4 gange dagligt (med 6-8-timers mellemrum). Ved akutte smerter kræves sædvanligvis en initialdosis på 100 mg (2 tabletter). Ved kroniske smerter anbefales en initialdosis på 50 mg (1 tablet).

Tabletterne kan tages med eller uden mad.

Der bør altid vælges den laveste dosis, som giver effektiv smertekontrol. En døgndosis på 400 mg bør kun overskrides under særlige kliniske omstændigheder.

Tramadol "Vitabalans" må under ingen omstændigheder administreres i længere tid end absolut nødvendigt. Kræves langtidsbehandling med tramadol på grund af sygdommens art og sværhed, bør patienten overvåges omhyggeligt og regelmæssigt med henblik på, om og i hvilket omfang der er behov for fortsat behandling (om nødvendigt med pauser i behandlingen).

**Børn**

Tramadol "Vitabalans" tabletter er ikke er egnede til børn under 12 år, da effekten og sikkerheden ikke er undersøgt hos denne patientgruppe.

**Ældre patienter:**

Dosisjustering er normalt ikke nødvendig hos patienter op til 75 år uden klinisk manifest lever- eller nyreinsufficiens. Hos ældre patienter over 75 år kan eliminationen være forlænget. Derfor skal doseringsintervallet forlænges, hvis nødvendigt, i forhold til patientens behov. Den anbefalede maksimale døgndosis er 300 mg.

**Nyreinsufficiens/dialyse og nedsat leverfunktion:**

Hos patienter med nyre- og/eller leverinsufficiens er eliminationen af Tramadol forlænget. Hos disse patienter skal forlængelse af doseringsintervallet nøje overvejes i forhold til patientens behov.

Behandlingsmål og seponering

Før behandling påbegyndes med Tramadol Vitabalans, skal en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for behandlingens afslutning, aftales sammen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doserne, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med tramadol, kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Tramadol "Vitabalans" er kontraindiceret:

* ved overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller over for flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* ved akut forgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykoaktive lægemidler
* til patienter, der inden for de sidste 14 dage er behandlet med MAO-hæmmere (se pkt. 4.5)
* til patienter med epilepsi eller anfald, der ikke er i sufficient behandling
* til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/min)
* til patienter med svært nedsat leverfunktion
* til afvænningsbehandling af narkotikamisbrug

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlig forsigtighed skal udvises ved opioidafhængighed, hovedtraumer, shock, nedsat bevidsthed af ukendt årsag, lidelser i respirationscentret, nedsat respiration og øget intrakranielt tryk.

Hos opiatfølsomme patienter bør produktet kun anvendes med forsigtighed.

Forsigtighed bør udvises ved respirationsdepression eller samtidig administration af CNS-depressiva (se pkt. 4.5) samt væsentlig overskridelse af den anbefalede dosis (se pkt. 4.9), da respirationsdepression ikke kan udelukkes i sådanne tilfælde.

Der er beskrevet kramper ved behandling med tramadol i den anbefalede dosering. Denne risiko øges ved overskridelse af den anbefalede maksimale døgndosis af tramadol (400 mg). Desuden kan tramadol øge anfaldsrisikoen ved behandling med andre lægemidler, som sænker krampetærsklen (se pkt. 4.5). Patienter med epilepsi eller risiko for kramper bør kun på tvingende indikation behandles med tramadol.

Når en patient ikke længere har brug for behandling med tramadol, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer.

Tramadol er ikke egnet som substitutionsbehandling til opioidafhængige patienter. Tramadol modvirker ikke abstinenssymptomer fra morfin, skønt det er en opioidagonist.

Tramadol bør ikke anvendes til behandling af børn under 12 år, da dets sikkerhed og virkning ikke er dokumenteret hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion bør udvises forsigtighed ved anvendelse af tramadol.

*Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)*

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed samt opioidmisbrug (opioid use disorder, OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider såsom Tramadol Vitabalans. Gentagen brug af Tramadol Vitabalans kan føre til OUD. En højere dosis eller længere varighed af opioid-behandling kan øge risikoen for udvikling af OUD. Misbrug eller forsætlig forkert brug af Tramadol Vitabalans kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for udvikling af OUD er højere hos patienter med personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med påbegyndes og under behandlingen skal behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienterne vil have behov for overvågning for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.

*CYP2D6-metabolisme*

Tramadol metaboliseres af leverenzymet CYP2D6. Hvis en patient helt eller delvist mangler dette enzym, kan der muligvis ikke opnås en tilstrækkelig smertestillende effekt. Estimater indikerer, at op til 7 % af den kaukasiske population kan have denne mangel. Hvis patienten imidlertid er en såkaldt "ultrahurtig metabolizer", er der risiko for udvikling af bivirkninger af opioid toksicitet, selv ved almindeligt ordinerede doser.

Almindelige symptomer på opioid toksicitet omfatter konfusion, søvnighed, overfladisk vejrtrækning, små pupiller, kvalme, opkastning, forstoppelse og appetitløshed. I svære tilfælde omfatter dette symptomer på cirkulatorisk og respiratorisk depression, som kan være livstruende og, i meget sjældne tilfælde, dødelig. Nedenfor er en liste over forekomsten af ultrahurtige metabolizere i forskellige populationer:

|  |  |
| --- | --- |
| Population | Forekomst (%) |
| Afrikansk/etiopisk | 29 % |
| Afro-amerikansk | 3,4-6,5 % |
| Asiatisk | 1,2-2 % |
| Kaukasisk | 3,6-6,5 % |
| Græsk | 6,0 % |
| Ungarsk | 1,9 % |
| Nordeuropæisk  | 1-2 % |

*Postoperativ anvendelse til børn*

Der har været rapporter i den offentliggjorte litteratur om, at tramadol givet postoperativt til børn efter tonsillektomi og/eller adenoidektomi for obstruktiv søvnapnø har medført sjældne, men livstruende bivirkninger. Der bør udvises stor forsigtighed ved administration af tramadol til børn til lindring af postoperative smerter, og børnene bør overvåges nøje for symptomer på opioid toksicitet, herunder respirationsdepression.

*Børn med kompromitteret vejrtrækningsfunktion*

Tramadol frarådes hos børn, hvis vejrtrækningsfunktion kan være nedsat, herunder børn med neuromuskulære lidelser, svære kardielle eller respiratoriske sygdomme, øvre luftvejs- eller lungeinfektioner, multiple traumer eller omfattende operative indgreb. Disse faktorer kan forværre symptomer på opioid toksicitet.

*Risiko ved samtidig brug af beroligende medicin så som benzodiazepiner eller lignende lægemidler*

Samtidig brug af Tramadol Vitabalans og beroligende medicin så som benzodiazepiner eller lignende lægemidler kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination af sedativ medicin kun foregå til patienter, hvor alternative behandlingsmuligheder ikke er til stede. Hvis det besluttes at anvende Tramdol Vitabalans samtidig med beroligende medicin, skal den lavest virksomme dosis benyttes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt.

Patienter bør monitoreres nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne sammenhæng anbefales det kraftigt at informere patienter og deres eventuelle plejere om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

*Binyrebarkinsufficiens*

Opioidanalgetika kan sommetider forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, som kræver monitorering og substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symptomerne på akut eller kronisk binyrebarkinsufficiens kan omfatte f.eks. svære mavesmerter, kvalme og opkastning, lavt blodtryk, voldsom træthed, nedsat appetit og vægttab.

*Serotoninsyndrom*

Serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand, er indberettet for patienter, der får tramadol i kombination 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 indiceret, tilrådes det at overvåge patienten nøje, især ved påbegyndelse af behandlingen og dosisforøgelse.

Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mentaltilstand, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er formodning om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad. Seponering af serotonerge lægemidler giver sædvanligvis en hurtig bedring

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Tramadol "Vitabalans" bør ikke anvendes i kombination med MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

Patienter, der fik opioidet petidin inden for 14 dage efter at have fået MAO-hæmmere, fik livstruende interaktioner med påvirkning af centralnervesystem, respiration og kredsløb. Tilsvarende interaktion med MAO-hæmmere kan ikke udelukkes ved behandling med tramadol.

Hvis tramadol administreres sammen med andre CNS-depressiva, herunder alkohol, kan det forstærke virkningerne på CNS (se pkt. 4.8).

Samtidig brug af Tramadol Vitabalans med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, udtalt sedation, koma eller død.

Samtidig brug af opioider sammen med sedative lægemidler så som benzodiazepiner eller lignende lægemidler, kan øge risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-undertrykkende virkning. Dosis og varighed ved samtidig brug bør derfor begrænses (se pkt.4.4).

Der er ikke set klinisk relevante interaktioner ved samtidig eller forudgående administration af cimetidin (der er en enzymhæmmer) i farmakokinetiske forsøg. Samtidig eller forudgående administration af carbamazepin (en enzymhæmmer) kan nedsætte den analgetiske virkning og forkorte virkningsvarigheden.

Tramadol kan forårsage kramper og øge potentialet for selektive serotonin genoptags­hæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI), tricykliske antidepressiva, antipsykotika og andre krampetærskel-sænkende lægemidler (såsom bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) til at forårsage kramper.

Samtidig terapeutisk anvendelse af tramadol og serotonerge lægemidler, såsom selective serotonin genoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI), MAO-hæmmere (se pkt. 4.3), tricykliske antidepressiva og mirtazapin kan forårsage serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ved samtidig behandling med kumarinderivater (f.eks. warfarin) og tramadol bør udvises forsigtighed, da der er iagttaget forhøjet INR med større blødninger og ekkymoser.

Andre lægemidler, der hæmmer CYP3A4 – såsom ketoconazol, ritonavir og erythromycin – hæmmer måske metaboliseringen (N-demethylering) af tramadol og af den aktive O-demethylerede metabolit. Den kliniske betydning af sådan interaktion der ikke undersøgt (se pkt. 5.2).

Andre lægemidler, der hæmmer CYP2D6, kan tænkes at hæmme metaboliseringen af tramadol og påvirke plasmakoncentrationen af tramadol, men der er ikke indberettet kliniske relevante interaktioner (se pkt. 5.2).

Præ- og postoperativ anvendelse af den antiemetiske 5-HT3-antagonist ondansetron har i et begrænset antal undersøgelser vist sig at øge behovet for tramadol hos patienter med postoperative smerter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg med meget høje doser af tramadol viste påvirkning af organudvikling, ossifikation og neonatal mortalitet. Der blev ikke iagttaget teratogene virkninger. Tramadol passerer placenta. Sikkerheden af tramadol ved graviditet hos mennesker er ikke tilstrækkeligt dokumenteret. Tramadol bør derfor ikke anvendes hos gravide kvinder.

Tramadol påvirker ikke kontraktiliteten af uterus ved administration før eller under fødslen. Det kan påvirke respirationsfrekvensen hos nyfødte, sædvanligvis dog ikke i klinisk relevant omfang. Kronisk anvendelse under graviditet kan medføre abstinenssymptomer hos nyfødte.

Amning

Ca. 0,1 % af den maternelle dosis tramadol udskilles i human mælk. I tiden umiddelbart efter fødsel svarer dette ved en maternel daglig dosis på op til 400 mg oralt til en gennemsnitlig mængde tramadol indtaget af spædbørn, der ammes, på 3 % af den maternelle, vægttilpassede dosis. Derfor bør tramadol ikke anvendes under amning, eller også bør amningen afbrydes under behandlingen med tramadol. Afbrydelse af amning er normalt ikke nødvendigt efter en enkelt dosis tramadol.

Fertilitet

Undersøgelser efter markedsføring tyder ikke på, at tramadol har indvirkning på fertiliteten.

Dyreundersøgelser har ikke vist virkning af tramadol på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Mærkning.

Selv når Tramadol "Vitabalans" tages som anbefalet, kan det have virkninger som somnolens og svimmelhed og derved forringe reaktionsevnen, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner. Dette gælder navnlig ved indtagelse af alkohol og andre psykoaktive stoffer. Tramadol kan desuden forårsage tremor og sanseforstyrrelser, herunder synsforstyrrelser. Ved sådanne symptomer bør patienten undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 De hyppigst beskrevne bivirkninger er diarré og hovedpine, der begge forekommer hos over 10 % af patienterne.

Bivirkninger inddeles efter hyppighed på følgende måde:

* Meget almindelig **(>**1/10)
* Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
* Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
* Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
* Meget sjælden (<1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Immunsystemet

*Sjælden:* Allergiske reaktioner (f.eks. dyspnø, bronkospasme, rhonci og angioneurotisk ødem) og anafylaksi

Metabolisme og ernæring

*Sjælden:* Appetitændringer

*Ikke kendt:* Hypoglykæmi.

Psykiske forstyrrelser

*Sjælden:* Hallucinationer, konfusion, søvnforstyrrelser, usammenhængende tale, angst og mareridt. Tramadol kan give psykiske bivirkninger, der varierer i intensitet og art alt efter patientens personlighed og behandlingens varighed. Disse kan bestå i humørændringer (sædvanligvis opstemthed, undertiden dysfori), ændret aktivitetsniveau (sædvanligvis nedsat, undertiden øget), og ændrede kognitive og sensoriske evner (f.eks. beslutsomhed, perceptionsforstyrrelser). Der kan udvikles afhængighed.

Symptomer på abstinensreaktioner svarende til dem, der optræder ved seponering af opiater, kan forekomme som følger:

agitation, angst, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale symptomer.

Andre, meget sjældent optrædende symptomer ved seponering af tramadol, er: panikanfald, stærk angst, hallucinationer, paræstesier, tinnitus og usædvanlige symptomer fra CNS (konfusion, vrangforestillinger, depersonalisering, derealisering, paranoia).

Nervesystemet

*Meget almindelig:* Svimmelhed.

*Almindelig:* Hovedpine, somnolens.

*Sjælden:* Taleforstyrrelser, paræstesi, tremor, respirationsdepression, epileptiforme kramper, koordinationsforstyrrelser, involuntære muskelkontraktioner, synkope. Ved væsentlig overskridelse af de anbefalede doser samtidig med administration af andre CNS-depressiva (se pkt. 4.5) kan der opstå respirationsdepression. Epileptiforme kramper forekom hovedsagelig efter administration af høje doser af tramadol eller efter samtidig behandling med lægemidler, der kan sænke krampetærsklen (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Ikke kendt:* Serotoninsyndrom.

Øjne

*Sjælden:* Miosis, mydriasis, sløret syn.

Hjerte

*Ikke almindelig:* Kardiovaskulær regulering (palpitationer, takykardi, ortostatisk hypotension eller kardiovaskulært kollaps). Disse bivirkninger kan især optræde ved intravenøs administration eller under fysisk belastning.

*Sjælden:* Bradykardi, blodtryksforhøjelse.

Luftveje, thorax og mediastinum

*Sjælden:* Dyspnø.

*Ikke kendt:* Hikke,forværring af astma er beskrevet, men ingen årsagssammenhæng er fastslået.

Mave-tarmkanalen

*Meget almindelig:* Kvalme.

*Almindelig:* Krampe i mave-tarmsystemet, mundtørhed.

*Ikke almindelig:* Opstød, gastrointestinal irritation (trykkende fornemmelse i maven, oppustethed), diarré.

Lever og galdeveje

*Ikke kendt:* I enkeltstående tilfælde er beskrevet stigning i leverenzymer tidsmæssigt sammenhængende med den terapeutiske anvendelse af tramadol.

Hud og subkutane væv

*Almindelig:* Øget svedafsondring.

*Ikke almindelig:* Hudreaktioner (f.eks. pruritus, udslæt, urticaria).

Muskuloskeletale system og bindevæv

*Sjælden:* Muskelsvaghed.

Nyrer og urinveje

*Sjælden:* Vandladningsforstyrrelser (vandladningsbesvær og urinretention).

Almene symptomer

*Almindelig:* Træthed.

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af Tramadol Vitabalans kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængig af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioid-behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Forgiftning med tramadol må i princippet forventes at give samme symptomer som andre centralt virkende analgetika (opioider). Disse er miosis, opkastning, kardiovaskulært kollaps, bevidsthedssløring stigende til koma, kramper og respirationsdepression stigende til respirationsstop. Serotoninsyndrom er også indberettet.

Behandling

Sædvanlig akutbehandling anvendes: opretholdelse af frie luftveje (aspiration), respiration og kredsløb, afhængigt af symptomerne. Som antidot mod respirationsdepression anvendes naloxon. I dyreforsøg har naloxon ikke vist virkning mod kramper. I sådanne tilfælde gives diazepam intravenøst.

Medicinsk kul eller maveskylning anbefales inden for 2 timer efter indtagelse af en overdosis af tramadol. Også senere i forløbet kan tømning af maveindholdet være nyttig, hvis patienten har indtaget en meget stor overdosis eller en depotformulering.

Hæmodialyse eller hæmofiltration kan ikke i nævneværdigt omfang eliminere tramadol fra serum. Hæmodialyse eller hæmofiltration er derfor ikke i sig selv egnet til detoksifikation af tramadol.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, opioider, dual action agonister.

ATC-kode: N 02 AX 02.

Tramadol er et centralt virkende opioidanalgetikum. Det er en ikke-selektiv, ren agonist til μ-, δ- og κ-opioidreceptorer og har højere affinitet til μ-receptoren. Andre mekanismer, der muligvis bidrager til dets analgetiske virkning, er hæmning af den neuronale genoptagelse af noradrenalin og styrkelse af serotoninfrigivelsen.

Tramadol har antitussiv virkning. Modsat morfin virker analgetiske doser af tramadol i et bredt område ikke respirationsdeprimerende. Virkningen på den gastrointestinale motilitet er ligeledes mindre. Det påvirker kun i ringe grad hjerte-karsystemet. Tramadol angives at have en potens svarende til 1/10 (en tiendedel) til 1/6 (en sjettedel) af morfins.

Pædiatrisk population

Virkningerne af enteral og parenteral administration af tramadol er undersøgt i kliniske forsøg med mere end 2 000 pædiatriske patienter i alderen fra nyfødt til 17 år.

Indikationerne for smertebehandling, der er undersøgt i disse forsøg, var på postoperative (hovedsagelig abdominale), smerter efter ekstraktion af tænder, smerter ved frakturer, forbrænding og traumer samt andre smertefulde tilstande, der kræver analgetisk behandling i mindst 7 dage.

Ved en enkeltdosis på op til 2 mg/kg eller flere doser på op til 8 mg per kg/dag (til maksimalt 400 mg /dag) fandtes virkningen af tramadol at være overlegen i forhold til placebo og bedre end eller mindst svarende til virkningen af paracetamol, nalbuphin, petidin eller lavdosis morfin.

De udførte forsøg bekræftede virkningen af tramadol.

Sikkerhedsprofilen af tramadol var den samme hos voksne og pædiatriske patienter på over et år (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Over 90 % af tramadol optages efter oral indgift. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er ca. 70 % og er uafhængig af samtidig fødeindtagelse. Forskellen mellem den absorberede og den ikke metaboliserede andel af det aktive stof skyldes antagelig den lave first-pass effekt. First pass-effekten efter oral indgift er højst 30 %. Maksimal plasmakoncentration nås ca. 2 timer efter oral indgift af tramadol.

Tramadol har høj vævsaffinitet (fordelingsvolumen 203 + 40 l). Plasmaproteinbindingen er ca. 20 %.

Tramadol passerer blod-hjernebarrieren og placenta. I brystmælk findes meget små mængder af stoffet og dets O-demethylderivat (henholdsvis (0,1 % og 0,02 % af den indgivne dosis).

Hos mennesker bliver tramadol hovedsagelig metaboliseret ved N- og O-demethylering og konjugering af O‑demethyleringsprodukterne med glucuronsyre. Kun O-demethyltramadol er farmakologisk aktivt. Der er betydelige interindividuelle kvantitative forskelle mellem de andre metabolitter. I urinen er fundet 11 forskellige metabolitter. Dyreforsøg har vist, at O-demethyltramadol er 2-4 gange mere potent end moderstoffet. Dets halveringstid er 7,9 timer (område 5,4-9,6 timer), omtrent svarende til halveringstiden af tramadol.

Hæmningen af én eller begge typer isoenzymer (CYP3A4 og CYP2D6), der er involveret i biotransformationen af tramadol, kan påvirke plasmakoncentrationen af tramadol eller dets aktive metabolit.

Tramadol og dets metabolitter udskilles næsten fuldstændigt i urinen. Den kumulative udskillelse i urinen udgør 90 % af den samlede radioaktivitet i en administreret dosis. Eliminationshalveringstiden er ca. 6 timer uanset indgivelsesvej. Hos patienter over 75 år kan den være forlænget med en faktor på ca. 1,4. Hos patienter med levercirrose er målt eliminationshalveringstider på 13,3 + 4,9 timer (tramadol) og 18,5 + 9,4 h (O-demethyl­tramadol). I ekstreme tilfælde er målt henholdsvis 22,3 timer og 36 timer, Hos patienter med nyreinsufficiens (kreatininclearance < 5 ml/min) var værdierne 11 + 3,2 timer og 16,9 + 3 timer, i ekstreme tilfælde henholdsvis 19,5 timer og 43,2 timer.

Farmakokinetikken af tramadol er lineær i det terapeutiske dosisområde.

Forholdet mellem serumkoncentration og analgetisk virkning er dosisafhængig, men i enkeltstående tilfælde varierer den stærkt. En serumkoncentration på 100-300 ng/ml er sædvanligvis effektiv.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af tramadol og O-desmethyltramadol efter oral enkeltdosis- og flerdosisindgift til personer i alderen 1-16 år var generelt den samme som hos voksne, når der justeres for dosis efter legemsvægt, dog med større interindividuel variation hos børn under 8 år.

Hos børn under 1 år er tramadols og O-desmethyltramadols farmakokinetik undersøgt, men er ikke fuldt karakteriseret. Undersøgelser, der omfatter denne aldersgruppe, tyder på, at dannelseshastigheden af O-desmethyltramadol via CYP2D6 stiger vedholdende hos nyfødte, og et niveau af CYP2D6-aktivitet svarende til voksne antages at nås ved omkring 1 år. Endvidere kan umodne glucuronideringssystemer og umodne nyrefunktioner være årsag til langsom elimination og til akkumulering af O-desmethyltramadol hos børn under 1 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der var ingen stofrelaterede forandringer i hæmatologiske, klinisk-kemiske og histologiske undersøgelser ved gentagen oral og parenteral indgift af tramadol i 6-26 uger til rotter og hunde eller ved oral indgift i 12 måneder til hunde.

CNS-manifestationer forekom kun ved doser væsentligt over det terapeutiske område og bestod i rastløshed, spytafsondring, kramper og nedsat vækst.

Rotter og hunde tålte uden reaktioner orale doser på henholdsvis 20 mg/kg og 10 mg/kg kropsvægt. Hos hunde gjaldt dette ligeledes rektale doser på 20 mg/kg kropsvægt.

Hos rotter medførte doser af tramadol på 50 mg/kg/dag og derover toksisk virkning på afkommet og øget neonatal mortalitet. Hos afkommet forekom udviklingsretardering i form af ossifikationsforstyrrelser og forsinket åbning af vagina og øjne. Handyrenes og hundyrenes fertilitet blev ikke påvirket. Hos kaniner var der toksisk virkning på afkommet fra 125 mg/kg og derover og skeletanomalier hos afkommet.

Nogle *in-vitro*-test viste tegn på mutagene virkninger. Tilsvarende virkninger sås ikke i*n-vivo*. Efter de hidtidige resultater kan tramadol klassificeres som ikke mutagent.

Tramadolhydrochlorid er undersøgt for tumorigent potentiale hos rotter og mus. Rotteforsøget viste ikke stofrelateret stigning i tumorforekomst. Museforsøget viste øget forekomst af levercelleadenomer hos handyr (en dosisafhængig, ikke signifikant forøgelse ved 15 mg/kg og derover) og øget forekomst af lungetumorer hos hundyr i alle dosisgrupper (signifikant, men ikke dosisafhængig).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

Natriumstivelsesglycolat (type A)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100, 150, 200, 250 og 300 tabletter i PVC-/aluminiumblister.

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Vitabalans Oy

Varastokatu 8

13500 Hämeenlinna

 Finland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49370

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. august 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 5. februar 2025