

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dolatramyl 100 mg depottabletter.
Dolatramyl 150 mg depottabletter.
Dolatramyl 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:

Varje tablett innehåller 0,19 mg laktos
Varje tablett innehåller 0,29 mg laktos
Varje tablett innehåller 0,38 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Dolatramyl 100 mg depottablett: Vit till benvit, rund, bikonvex med fasade kanter, filmdragerad tablett märkt med "M" på ena sidan och "TM1" på andra sidan.

Dolatramyl 150 mg depottablett: Ljust orangefärgad, ovalformad, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt "M" på ena sidan och "TM2" på andra sidan.

Dolatramyl 200 mg depottablett: Brunaktigt orangefärgad, modifierad kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "M" på ena sidan och "TM3" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen skall anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos den enskilda patienten.
Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. Såvida inte annat föreskrivs skall Dolatramyl administreras på följande sätt:

Vuxna och barn över 12 år:

Vanlig startdos är 50 – 100 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen, morgon och kväll. Om smärtlindringen är otillräcklig kan dosen ökas till 150 mg eller 200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

Beroende på patientens behov kan påföljande dos tas tidigare än 12 timmar efter föregående dos, men får ej tas tidigare än 8 timmar efter föregående dos. Under inga omständigheter ska mer än två doser tas under en 24-timmarsperiod.

För doser som inte är praktiskt möjligt med den ena styrkan, finns det andra styrkor av detta läkemedel tillgängliga.

I allmänhet skall lägsta effektiva dosen väljas. Dagsdoser om 400 mg av tramadolhydroklorid bör inte överskridas annat än under speciella kliniska omständigheter.

Dolatramyl får under inga förhållanden användas under längre tid än absolut nödvändigt.

Pediatrisk population

Dolatramyl tabletter är inte lämpliga för barn under 12 år.

Äldre patienter

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

Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens

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

Dolatramyl tabletter rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna skall sväljas hela - oberoende av måltider - med tillräckligt mängd vätska och får inte delas eller tuggas.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Dolatramyl 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 utsättningssymptom. Om adekvat smärtskontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Dolatramyl tabletter är kontraindicerade vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- i samband med akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller andra psykofarmaka
- till patienter som får MAO (monoaminooxidashämmare) 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

Tramadolhydroklorid ska endast användas med särskild försiktighet vid behandling av opioidberoende patienter, liksom av patienter med skallskador, i chocktillstånd, med nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, med skador på andningscentrum eller andningsfunktionen samt med förhöjt intrakraniellt tryck, patienter med måttligt till svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.

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

Dolatramyl bör ej användas i kombination med alkohol.

Försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter med andningsdepression eller kraftig bronkialsekretion, samt vid samtidig administrering av CNS-depressiva läkemedel (se avsnitt 4.5) eller om den rekommenderade dosen kraftigt överskrids (se avsnitt 4.9), då risken för andningsdepression inte kan uteslutas i dessa situationer.

Risk med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Dolatramyl 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 Dolatramyl 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).

Serotonergt syndrom

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

Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar. Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

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

CYP2D6-metabolism

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

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

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

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.

Postoperativ användning hos barn

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

Barn med nedsatt andningsfunktion

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

Konvulsioner

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadolhydroklorid i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramadolhydroklorid doserna överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg). Dessutom kan tramadolhydroklorid 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 tramadolhydroklorid.

Läkemedelsberoende, tolerans och risk för missbruk

Patienter bör noga övervakas med avseende på tecken på felaktig användning, missbruk eller beroende. Riskerna är högre hos personer med nuvarande eller tidigare historia av missbruksstörning (inklusive alkoholmissbruk) eller psykisk sjukdom (t.ex. svår egentlig depression). Överanvändning eller felaktig användning kan resultera i överdos och/eller dödsfall.

Abstinenssymtom hos opioidberoende patienter

Tramadolhydroklorid är inte lämplig som ersättning för opioidberoende patienter. Trots att det är en opioidagonist kan tramadol inte dämpa abstinenssymtom från morfin.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Hyperalgesi

Hyperalgesi kan diagnostiseras om patienten uppvisar ökad smärta på långvarig opioidbehandling. Detta kan vara kvalitativt och anatomiskt skilt från smärta relaterat till sjukdomsprogression eller genombrottssmärta som är ett resultat av utveckling av opioiddolerans. Smärta associerad med hyperalgesi tenderar att vara mer diffus än den redan existerande smärtan och mindre väldefinierad sett till smärtans kvalitet. Symtom på hyperalgesi kan upphöra om opioiddosen minskas.

Hjälpämnen

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

Tramadolhydroklorid ska inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Hos patienter som behandlats med MAO-hämmare inom en 14 dagarsperiod före administrering av opioiden petidin har livshotande interaktioner inträffat som påverkat det centrala nervsystemet

samt andningsfunktion och kardiovaskulär funktion. Det kan inte uteslutas att Dolatramyl ger liknande interaktioner med MAO-hämmare.

Vid samtidig användning av tramadolhydroklorid och andra centralt verkande läkemedel, inklusive alkohol, bör en möjlig förstärkning av CNS-effekterna tas i beaktande (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av Dolatramyl och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

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

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

Kombination mellan preparat som uppvisar blandad agonist/antagonistprofil (t ex buprenorfin, nalbufin, pentazocin) och tramadolhydroklorid rekommenderas ej då det är teoretiskt möjligt att den analgetiska effekten av den rena agonisten reduceras i sådana fall.

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) tricykliska antidepressiva medel och andra kramptröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) orsakar kramper (se avsnitt 4.4).

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 serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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

Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4 t ex ketokonazol och erytromycin skulle kunna hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering), liksom förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte utretts (se avsnitt 4.8).

I ett begränsat antal pre- och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT₃ antagonisten ondansetron ökat behovet av tramadolhydroklorid hos patienter med postoperativ smärta.

Undvik samtidig användning av tramadol med analgetika som har blandad opioidagonist/antagonistprofil eller partiell opioidagonistprofil då det kan minska den analgetiska effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från användningen av tramadolhydroklorid hos gravida kvinnor.

Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet. Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade påverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet.

Teratogena effekter har ej observerats. Tramadol passerar över placenta (se avsnitt 5.3).

Dolatramyl rekommenderas inte för användning under graviditet.

Tramadolhydroklorid - administrerat före eller under förlossningen - påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Hos det nyfödda barnet kan tramadol leda till förändringar i andningsfrekvensen, men dessa har i regel inte någon klinisk relevans. Kronisk användning under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även vid normal dosering kan tramadolhydroklorid ge upphov till sömnhet och yrsel, varför förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats. Denna effekt kan förstärkas av alkohol i början av behandling, vid byte av behandling och vid samtidig användning av andra centraldämpande läkemedel eller antihistaminer. Om patienten påverkas ska de avrådas från att köra bil eller använda maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med alkohol och andra psykotropa läkemedel.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenser definieras som:

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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, hypersensitivitet (t.ex. dyspné, bronkospasm, pipande andning, angioneurotiskt ödem)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Sällsynta	Aptitförändringar
	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi, hyponatremi
<i>Psykiska störningar</i>	Sällsynta	Hallucinationer, förvirring, sömnrubbningsar, delirium, ångest och mardrömmar. Psykiska biverkningar efter intag av tramadolhydroklorid kan inträffa som varierar individuellt i intensitet och typ (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa biverkningar inkluderar förändring av sinnesstämning (vanligen upprymdhet, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning, ibland ökning) och förändring av kognitiv och sensorisk kapacitet (t ex förmåga att fatta beslut, uppfattningsförmåga). Beroende kan förekomma. Symtom på abstinens, liknande de som inträffar under utsättning av opiater, kan inträffa enligt följande: agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala symtom. Andra symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolhydroklorid behandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Yrsel
	Vanliga	Huvudvärk, dåsighet
	Sällsynta	Parestesier, tremor, epileptiforma kramper*, ofrivilliga muskelkontraktioner och synkope, talsvårigheter.
	Mycket sällsynta	Svindel
	Ingen känd frekvens	Serotonergt syndrom
<i>Ögon</i>	Sällsynta	Mios, dimsyn, mydriasis

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Kardiovaskulära effekter (palpitationer, takykardi, ortostatisk hypotension eller cirkulatorisk kollaps). Dessa biverkningar kan framför allt uppstå vid intravenös administrering samt hos patienter som står under fysisk stress
	Sällsynta	Bradykardi, förhöjt blodtryck
<i>Blodkärл</i>	Mycket sällsynta	Blodvallning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Andningsdepression*, dyspné
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av astma har rapporterats även om kausalsamband inte har fastställts. Hicka
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar, förstoppning, muntorrhet
	Mindre vanliga	Kväljningar, irritation i magtarmkanalen (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré
<i>Lever och gallvägar</i>	Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymvärden
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Hudreaktioner (t ex pruritus, utslag, urtikaria)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Motorisk svaghet
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga	Miktionsstörningar (svårigheter att urinera samt urinretention)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Trötthet

* Om de rekommenderade doserna överskrids avsevärt och andra centralt dämpande läkemedel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5), kan andningsdepression uppstå. Epileptiforma kramper inträffade främst efter administrering av höga doser av tramadolhydroklorid eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Dolatramyl 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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Vid tramadolförgiftning uppstår i princip samma symtom som för alla andra centralt verkande analgetika (opioider). Dessa omfattar särskilt mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, nedsättning av medvetandet vilket kan leda till koma, kramper, andningsdepression vilket kan leda till andningssvikt. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Behandling

Vanliga akutåtgärder är tillämpbara. Akutåtgärder skall, beroende på symtomen, vidtas för att hålla fria luftvägar (aspiration), upprätthålla andningen och cirkulationen. Antidot vid andningsdepression är naloxon. Administrering av naloxon kan öka risken för kramper. Djurstudier har emellertid visat att naloxon ej är effektivt mot krampanfall. I sådana fall kan diazepam administreras intravenöst. Vid förgiftning med perorala formuleringar rekommenderas dekontaminering med aktivt kol inom 2 timmar efter intag av tramadolhydroklorid. Tömning av mag-tarmkanalen vid en senare tidpunkt kan vara till nytta vid förgiftning med avsevärda stora kvantiteter eller med depotformuleringar.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Tramadolhydroklorid är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv, partiell agonist till μ -, δ - och κ -opioidreceptorer med en högre affinitet till μ -receptorer. Andra mekanismer som bidrar till den analgetiska effekten är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och en ökad frisättning av serotonin.

Tramadolhydroklorid har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har tramadol inom ett brett analgetiskt dosområde ingen andningshämmande effekt. Effekten på det gastrointestinala motilitet är minimal. Tramadols potens uppges vara 1/10 till 1/6 av morfins.

Pediatrisk population

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2 000 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

Mer än 90 % av tramadolhydroklorid absorberas efter oral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är cirka 70 %, oavsett samtidigt födointag. Skillnaden mellan absorberat och tillgängligt icke-metaboliserat tramadolhydroklorid beror antagligen på den låga första passage-effekten. Efter oral administrering är första passage-effekten maximalt 30 %.

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

Distribution

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

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

Metabolism

Eliminationshalveringstiden $t_{1/2\beta}$ är cirka 6 timmar, oavsett administreringsväg. Hos patienter över 75 år kan den förlängas med en faktor på 1,4.

Hos människa metaboliseras tramadolhydroklorid huvudsakligen genom N- och O-demetylering och 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 $t_{1/2\beta}$ (6 friska frivilliga) är 7,9 timmar (inom området 5,4- 9,6 timmar) och är ungefär samma som för tramadolhydroklorid.

Hämningen av en eller båda typerna av cytokrom-P450-isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6, vilka är involverade i metabolismen av tramadolhydroklorid, kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit.

Eliminering

Tramadolhydroklorid och dess metaboliter utsöndras nästan fullständigt via njurarna. Kumulativ urinutsöndring är 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden vara något förlängd. Hos patienter med levercirros har elimineringshalveringstider om $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol) observerats samt i ett extrempall 22,3 timmar respektive 36 timmar. Hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 5 ml/min) var värdena $11 \pm 3,2$ timmar resp. $16,9 \pm 3$ timmar samt i ett extrempall 19,5 timmar respektive 43,2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Tramadolhydroklorid har en linjär farmakokinetisk profil inom det terapeutiska dosområdet. Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den analgetiska effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. En serumkoncentration på 100-300 ng/ml är vanligtvis effektiv.

Pediatrisk 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 nivåer av CYP2D6-aktivitet som hos vuxna 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 tramadolhydroklorid under 6-26 veckor på råttor och hundar och peroral administrering under 12 månader på hundar visade hematologiska, klinisk-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på några substansrelaterade förändringar. CNS-manifestationer uppstod bara efter höga doser, avsevärt över de terapeutiska: rastlöshet, ökad salivation, kramper och minskad viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser om 20 respektive 10 mg/kg kroppsvikt och hundar rektala doser om 20 mg/kg kroppsvikt utan några reaktioner.

På råttor gav tramadolhydroklorid doseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbningar och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanarna påverkades inte. Efter högre doser (från 50 mg/kg/dag och uppåt) uppvisade honorna minskad havandeskapsfrekvens. 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 tillgänglig data är det oklart i vilken mån tramadol har mutagen effekt.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering 100 mg:

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Talk (E533 b)
Makrogol
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)

Filmdragering 150 mg:

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Talk (E533 b)
Makrogol
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Brun järnoxid (E172)
Kinolingult (E104)

Filmdragering 200 mg:

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Talk (E533 b)
Makrogol
Propylenglykol (E1520)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

För Al/OPA/PVC/Al blister 2 år

För HDPE-burkar och Al/PVC/PE/PVDC blister 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med barnskyddad förslutning i polypropen innehållande 100 depottabletter.

HDPE-burkar med skruvlock i polypropen innehållande 500 respektive 1 000 depottabletter (avsedda för dosdispensering).

Al/OPA/PVC/Al och Al/PVC/PE/PVDC blister i kartong innehållande 10, 20, 20x1, 28, 30, 50, 56, 60, 60x1, 90 respektive 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 45573

150 mg: 45574

200 mg: 45575

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-06-20/2017-07-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-02