

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tradolan 50 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller: tramadolhydroklorid 50 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund och bikonvex.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. En total daglig dos på 400 mg tramadolhydroklorid bör inte överskridas förutom under speciella kliniska omständigheter. Titring till högre doser bör ske långsamt för att minimera övergående biverkningar.

Såvida inte annat föreskrivs skall Tradolan administreras på följande sätt:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Vanlig startdos är 50 mg (1 tablett). Om tillräcklig smärtlindring inte erhållits efter 30-60 minuter kan ytterligare 50 mg (1 tablett) administreras. Vid akuta smärttillstånd rekommenderas en initial dos på 100 mg (2 tabletter). Vanligtvis är 50-100 mg tramadol 3-4 gånger per dygn tillräckligt (3-8 tabletter).

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. Vid ökad dosering måste patientens tillstånd noga övervakas.

Pediatrik population

Tradolan är inte lämpligt för barn under 12 år.

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

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med mycket vätska. Tabletterna ska inte tuggas. Tradolan kan tas oberoende av måltider.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tradolan 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 smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Tradolan får under inga förhållanden användas under längre tid än absolut nödvändigt för smärtkontroll.

4.3 Kontraindikationer

Tradolan är kontraindicerat:

- 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 psykofarmaka.
- till patienter som får MAO-hämmare eller som tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5).
- till patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling.
- för användning vid narkotikaavvänjning.

4.4 Varningar och försiktighet

Tradolan ska användas med försiktighet till patienter i chocktillstånd.

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

Tradolan bör användas med särskild försiktighet hos patienter med skallskador, ökat intrakraniellt tryck eller nedsatt medvetandegrad utan känd orsak.

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramadoldosen överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg). Patienter med tidigare epilepsi eller med krampbenägenhet bör endast i undantagsfall behandlas med Tradolan.

Risken för kramper kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med tramadol och läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.5).

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se också avsnitt 4.2).

Andningsdepression

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med andningsdepression eller om centralt verkande läkemedel används samtidigt, då andningsdepression inte kan uteslutas i dessa situationer. Andningsdepression har i sällsynta fall rapporterats vid användning av rekommenderade doser (se avsnitt 4.5 och 4.8).

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 opioddosen 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.

CYP2D6-metabolism

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

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

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

Postoperativ användning hos barn

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

Barn med nedsatt andningsfunktion

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

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Tradolan 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 Tradolan 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 symtomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tramadol skall inte kombineras med MAO-hämmare (se 4.3). Vid premedicinering med MAO-hämmare inom de närmaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin, har livshotande interaktioner observerats i det centrala nervsystemet samt i andningsfunktionen och den kardiovaskulära funktionen. Samma interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med Tradolan.

Samtidig administrering av tramadol och andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8). Samtidig användning av Tradolan och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död.

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 användning av enzyminducerare (t ex karbamazepin, rifampicin, fenytoin) skulle kunna reducera den smärtlindrande effekten och korta ned durationstiden.

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

Samtidig terapeutisk användning av tramadol och serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan leda till serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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

Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4 (t ex azol-antimykotika, erytromycin, ritonavir) 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.

Tramadolhydroklorids opioid aktivitet är beroende av aktivering av CYP2D6 metabolism. CYP2D6-hämmande läkemedel kan minska effekten av tramadolhydroklorid.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier, med doser toxiska för moderdjuret, har visat effekter på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Tradolan ska därför inte användas av gravida.

Tramadol som administreras före eller under födseln påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Hos nyfödda kan tramadol ge upphov till förändringar i andningsfrekvens men detta är vanligen inte kliniskt relevant. Långvarig användning under graviditet kan orsaka abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Amning

Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjolk. Under den omedelbara post-partum perioden, 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 tramadol har någon effekt på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tramadol har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även vid normal dosering kan Tradolan ge upphov till sömnhet och yrsel, och därmed försämra reaktionsförmågan vid framförande av fordon, eller användande av maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol. Patienter som blir behandlade med Tradolan ska varnas för att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel, som förekommer hos mer än 10% av patienterna. Se lista med biverkningar i tabellform nedan. Biverkningar grupperas efter organsystem. Inom varje organsystem har biverkningsfrekvenserna definierats som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ-system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immun-systemet				Sällsynta: Allergiska reaktioner (t ex dyspné, bronkospasm, väsljud,		

				angioödem, innefattande svullnad i svalg/munhåla/larynx) och anafylaxi		
<u>Metabolism och nutrition</u>				Aptitförändringar		Hypoglykemi
<u>Psykiska störningar</u>				Hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium, oro och mardrömmar. Se mer om Psykiska biverkningar under a) längst ner.		
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	yrsel	Huvudvärk, dåsig		Talsvårigheter, parestesi, tremor, andningsdepression epileptiska kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordinering, synkope Se mer under b) längst ner.	vertigo	
						Serotonergt syndrom
<u>Ögon</u>				Mios, mydriasis, dimsyn		
<u>Hjärtat</u>			Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi, postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Se mer under c) längst ner.	Bradykardi		
<u>Blodkärl</u>			Kardiovaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Se mer under d) längst ner.	Hypertension	Blodvällning	
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>				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
<u>Magtarmkanalen</u>	Illamående	Kräkningar, förstoppning, muntorrhet	Kväljningar, gastrointestinal irritation (t.ex. tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré			
<u>Lever och gallvägar</u>						Enstaka fall av leverenzymtöjning i

						blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol.
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Hyperhidros	Hudreaktioner (t ex klåda, hudutslag, urtikaria)			Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom.
<u>Muskuloskeletal systemet och bindväv</u>				motorisk svaghet		
<u>Njurar och urinvägar</u>				Blåstömningsrubbningar (dysuri och urinretention)		Hypонатremi.
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>		Trötthet				

- Psykiska biverkningar kan förekomma efter administrering av tramadol som varierar individuellt i intensitet 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 beslut, uppfattningsförmåga). Tramadol kan ge upphov till beroende. Symtom på abstinensbesvär, liknande de som förekommer i samband med opiatavvänjning, kan visa sig på följande sätt: upphetsning, ångslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och gastrointestinala rubbningar. Andra symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).
- Krampanfall inträffade främst efter administrering av höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och hos patienter som utsätts för fysisk belastning.
- Dessa biverkningar kan inträffa speciellt vid intravenös administrering och hos patienter som är fysiskt stressade.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Tradolan 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 via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom

I princip kan vid tramadolförgiftning liknande symtom som för andra centralverkande analgetika medel (opioider) förväntas. Bland dessa i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, hypotension, medvetanderubbning/koma med dödlig utgång, konvulsioner och andningsbesvär/andningsstillestånd. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Behandling av överdosering

Allmänna akuta åtgärder är lämpliga. Håll luftvägarna fria (aspiration!), upprätthåll andningen och cirkulationen beroende på symtomen. Antidot mot andningsdepression är naloxon. I djurstudier hade naloxon ingen effekt på konvulsioner. I sådana fall skall diazepam ges intravenöst.

Vid förgiftning med perorala formuleringar rekommenderas dekontaminering med aktivt kol eller magsköljning inom 2 timmar efter intag av tramadol. Tömning av mag-tarmkanalen vid en senare tidpunkt kan vara till nytta vid förgiftning med ovanligt stora kvantiteter eller med depotformuleringar.

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 med Tradolan.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga opioider
ATC-kod: N02AX02

Verkningsmekanism

Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren agonist till μ -, δ -, och κ -opioidreceptorer, med högre affinitet för μ -receptorn. Andra mekanismer som kan bidra till den analgetiska effekten är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och serotonin.

Farmakodynamisk effekt

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol, inom ett brett dosintervall, ingen andningshämmande effekt. Gastrointestinala peristaltiken påverkas också i mindre grad. Effekterna på det kardiovaskulära systemet är vanligtvis ringa. Tramadols potens 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

Tramadol absorberas till 90% efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är ca 70% till följd av en låg första-passage-aktivitet. Biotillgängligheten är oberoende av samtidigt födointag.

Distribution

Efter administrering av Tradolan filmdragerade tabletter 50 mg, uppnåddes-maximal plasmakoncentration efter ungefär 2 timmar (t_{max}).

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l) och en plasmaproteinbindning på ca 20%. Tramadol passerar både över blod-hjärn-barriären och över placenta. Mycket små mängder av tramadol och dess metabolit, O-desmetyltramadol, utsöndras i bröstmjolk (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.

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. Den terminala eliminations-halveringstiden ($t_{1/2\beta}$) för tramadol är 6 timmar oavsett administreringsväg men hos patienter som är äldre än 75 år kan den förlängas med en faktor 1,4. Halveringstiden för O-desmetyltramadol är ungefär densamma som för tramadol (7,9 timmar).

Linjäritet

Tramadol har en linjär farmakokinetik inom det terapeutiska doseringsområdet. Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den smärtlindrande effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. Serumkoncentrationer på 100-300 ng/ml är vanligen effektiva.

Lever- och njurinsufficiens

Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirros har halveringstider om $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 resp 36 timmar, observerats. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance <5 ml/min) var värdena $11 \pm 3,2$ timmar och $16,9 \pm 3$ timmar, i ett extremfall 19,5 resp 43,2 timmar.

Pediatrik population

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol efter enkeldos och 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 **under 8** år.

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 substans-relaterade 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.

Hos råttor orsakade doser från 50 mg/kg per dag toxiska effekter hos modern och ökade neonatal mortalitet. Hos avkomman sågs försenad benbildning och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar och honor påverkades inte. Hos kanin visades toxiska effekter hos modern från 125 mg/kg per dag samt skelettmissbildningar 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 tumörframkallade 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

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Magnesiumstearat

Filmdragéhölje:

Polyakrylatdispersion 30%

Makrogol 6000

Hypromellos

Talk
Titandioxid (färgämne E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC blisterkarta: Förpackningar om 20, 100, 100x1, 250 tabletter.
Plastburk (HDPE/PP) med barnskyddande lock: Förpackning om 200 tabletter.
Plastburk (HDPP/LDPE): Förpackning om 1 000 tabletter (endast avsedd för dosdispensering och sjukhusbruk).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Österrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13068

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1997-04-11/2007-04-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-22