

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tradolan Retard 100 mg, 150 mg och 200 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tradolan Retard 100 mg depottabletter

Varje tablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid

Tradolan Retard 150 mg depottabletter

Varje tablett innehåller 150 mg tramadolhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt: tartrazinlack (E102) 0,264 mg

Tradolan Retard 200 mg depottabletter

Varje tablett innehåller 200 mg tramadolhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt: tartrazinlack (E102) 1,407 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Tradolan Retard 100 mg depottabletter

Vita filmdragerade tabletter, runda, bikonvexa utan skåra

Tradolan Retard 150 mg depottabletter

Ljusbula filmdragerade tabletter, avlånga med skåra

Tabletten kan delas i två lika stora doser

Tradolan Retard 200 mg depottabletter

Gula filmdragerade tabletter, avlånga med skåra

Tabletten kan delas i två lika stora doser

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.

Korrekt dos är den dos som är tillräcklig för att kontrollera smärtan, med inga eller acceptabla biverkningar, under 12 timmar.

Såvida inte annat föreskrivs skall Tradolan Retard administreras på följande sätt:

Vuxna och ungdomar över 12 år

Vanlig startdos är 100 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen, morgon och kväll. Om smärtlindringen är otillräcklig kan dosen titreras uppåt till 150 eller 200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen.

Tradolan Retard bör aldrig användas under längre tid än vad som är absolut nödvändigt för smärtdkontroll. Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling bör behovet av fortsatt behandling med tramadol noggrant utvärderas regelbundet med korta intervall (eventuellt med behandlingsuppehåll).

Pediatrisk population

Tradolan Retard är inte lämpligt 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.

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

Administreringssätt

Oral användning.

Tradolan Retard bör tas med 12 timmars intervall och ska sväljas med mycket vätska och får inte tuggas. Tradolan Retard kan ges oberoende av mat.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tradolan Retard påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingslängd 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 smärtdkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Tradolan Retard 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 Retard bör användas med särskild försiktighet hos 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.

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

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med störningar i andningscentrum och andningsfunktion samt vid samtidig administrering av CNS-depressiva läkemedel (se 4.5), eller om den rekommenderade dosen kraftigt överskrider (se 4.9), då risken för andningsdepression inte kan uteslutas i dessa situationer.

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.

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 4.5). Patienter med epilepsi eller med krampbenägenhet skall endast i undantagsfall behandlas med tramadol.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

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

Färgämnen:

Tradolan Retard depottabletter 150 mg och 200 mg innehåller färgämnet tartrazin som kan orsaka allergiska reaktioner.

Övrig försiktighet:

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet ska iaktas hos patienter med lever- eller njursufficiens (se även avsnitt 4.2).

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 %

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 viktninskning.

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.

Risk för samtidig användning av lugnande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Tradolan Retard och lugnande medel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa lugnande medel enbart vara till patienter som inte har andra behandlingsalternativ. Om det beslutas att förskriva Tradolan Retard samtidigt med lugnande läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingen ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare om 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 Retard.

Samtidig administrering av Tradolan Retard och andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8).

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

Sedativa läkemedel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider och lugnande medel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör 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 korta ned durationstiden.

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel och andra krampröskelsänkande 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 iakttagas 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 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 4.8).

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

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 mycket höga doser tramadol visade påverkan på organ utveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Teratogena effekter observerades inte. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Tradolan Retard ska därför inte användas av gravida kvinnor.

Tramadol som administreras före eller under födseln påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Tramadol kan ge upphov till förändringar i andningsfrekvensen hos nyfödda men dessa är vanligen inte kliniskt relevant. 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 tramadol har någon effekt på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan av tramadol 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 Retard 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 Retard 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.

Frekvens anges enligt följande definition:

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 ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Sällsynta: Allergiska reaktioner (t ex dyspné, bronkospasm, väsljud, angioödem) och anafylaxi

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Aptitförändringar

Ingen känd frekvens: Hypoglykemi

Psykiska störningar

Sällsynta: Hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium, oro och mardrömmar.

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).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Yrsel

Vanliga: Huvudvärk

Sällsynta: Talsvårigheter, parestesi, tremor, kramperofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordinering, synkope

Ingen känd frekvens: Serotonergt syndrom

Krampanfall inträffade främst efter administrering av höga doser tramadolhydroklorid eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Ögon

Sällsynta: Mios, mydriasis, dimsyn

Hjärtat

Mindre vanliga: Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och hos patienter som utsätts för fysisk belastning.

Sällsynta: Bradykardi

Blodkär

Mindre vanliga: Kardiovaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa biverkningar kan inträffa speciellt vid intravenös administrering och hos patienter som är fysiskt stressade.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: andningsdepression, dyspné. Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5), finns risk för andningsdepression.

Ingen känd frekvens: Hicka

Förvärrad astma har rapporterats, men ett orsakssamband har inte fastställts.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående

Vanliga: Kräkningar, förstoppning, muntorrhet

Mindre vanliga: Kvälningar, gastrointestinal irritation (t.ex. tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré

Lever och gallvägar

Enstaka fall av leverenzymstegring i blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hyperhidros

Mindre vanliga: Hudreaktioner (t ex klåda, hudutslag, urtikaria)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: motorisk svaghet

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Blåstömningsrubbningar (dysuri och urinretention)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet

Undersökningar

Sällsynta: Högt blodtryck

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Tradolan Retard 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 analgetiska medel (opioider) förväntas. Bland dessa i synnerhet mios, kräkningar kardiovaskulär kollaps, medvetanderubbningar/koma, 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 Retard.

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 ökning av serotoninfrisättning.

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.

Pediatrisk population

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 pediatriska 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 pediatriska patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Tramadol absorberas till ca 90 % efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är ca 70 % till följd av en låg första-passage aktivitet (maximalt 30 %), och är oberoende av samtidigt födointag.

Distribution

Efter administrering av Tradolan Retard depottabletter 200 mg, i fastande tillstånd, uppnåddes en genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) på 280 ng/ml och genomsnittligt t_{max} på 5,3 timmar. Biotillgängligheten och frisättningsegenskaperna hos depottabletten bibehölls vid samtidigt födointag. Tramadol har hög vävnadsaffinitet ($V_{d,0-8h}=203 \pm 40$ 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 bröstmjölk (0,1 % resp 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.

Hämning av den ena eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 (t ex antimykotika med azol, erytromycin, ritonavir) och/eller CYP2D6 (t ex fluoxetin, paroxetin, kinidin) inblandade i metabolismen av tramadol kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit. Detsamma gäller för enzyminducerare (t ex rifampicin, fenytoin).

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.

Graviditet och amning

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 % resp 0,02 % av den givna dosen).

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol efter engångsdos och multipeldos oral administrering till personer i åldrarna 1 år till 16 år visade sig likna farmakokinetiken hos vuxna när justerad för dos och kroppsvikt, men hos barn i åldern 8 år och över var inter-individuella variationen högre.

Hos barn under 1 år har farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol undersökts men har inte blivit fullständigt karakteriserad. Information från studier som inkluderar denna åldersgrupp indikerar att bildningshastigheten för O-desmetyltramadol via CYP2D6 ökar kontinuerligt hos nyfödda och vuxna nivåer av CYP2D6 antas uppnås vid ungefär 1 års ålder. Dessutom kan omogna glukuronidationssystem och omogna njurfunktioner resultera i 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 resp 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

Tradolan Retard 100 mg depottabletter

Tablettkärna:

Hypromellos 15000

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K=22,5-27,0)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragéhölje:

Makrogol 6000

Hypromellos 5

Titandioxid (E171)

Talk

Polyakrylatdispersion 30 %

Tradolan Retard 150 mg depottabletter

Tablettkärna:

Hypromellos 15000

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K=22,5-27,0)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragéhölje:

Makrogol 6000

Hypromellos 5

Tartrazinlack (färgämne E102)

Titandioxid (E171)

Talk

Polyakrylatdispersion 30 %

Tradolan Retard 200 mg depottabletter

Tablettkärna:

Hypromellos 15000

Mikrokristallin cellulosa

Povidon (K=22,5-27,0)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragéhölje:

Makrogol 6000

Hypromellos 5

Tartrazinlack (färgämne E102)

Talk

Polyakrylatdispersion 30 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister: Förvaras i ytterkartongen (ljuskänsligt).

Plastburk: Förvaras i originalförpackning (ljuskänsligt).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningstyp: Blister (PVC (blåaktig, glasklar, genomskinlig eller vit, ogenomskinlig) och aluminiumfolie).

Plastburk av polypropen med lock av lågdensitetspolyeten.

Förpackningsstorlekar: Blister med 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 och 100 x 1 (endos) tabletter, 500 tabletter i burk (avsedd för dosdispensering och sjukhusbruk).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

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

100 mg: 17256

150 mg: 17257

200 mg: 17258

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2001-10-05/2009-07-02

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-03