

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Actavis 50 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 50 mg tramadolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapslar, hårda.

Hårda gelatinkapslar, 14,3 mm långa med grön överdel märkt "C" i svart och gul underdel märkt "TK" i svart.

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.

Vuxna och barn från 12 år.

Akut smärta: Normaldos 50-100 mg 3-4 gånger dagligen. Patienter med låg kroppsvikt bör administreras 0,7 mg/kg kroppsvikt. Behandlingstidens längd beror på det kliniska behovet.

Kronisk smärta: Initial dos 50 mg eller 100 mg efterföljt av 50 mg eller 100 mg var 4-6 timma beroende på smärtans svårighetsgrad. Behovet av fortsatt behandling ska bedömas regelbundet (då abstinenssymtom och beroende rapporterats). Dygnsdoser på 400 mg bör ej överskridas.

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

Äldre personer

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 nedsatt njurfunktion/dialysbehandling

Hos patienter med njurinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov. Den vanliga initiala doseringen bör användas. För patienter med kreatininclearance < 30 ml/min ska doseringsintervallet ökas till 12 timmar. Tramadol rekommenderas inte till patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 10

ml/min). Tramadol utsöndras mycket långsamt via hemodialys eller hemofiltrering, vilket medför att administrering efter dialys nödvändigtvis inte behövs för att upprätthålla analgesi.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov. Den rekommenderade dygnsdosen ska uppdelas på två doser, eller doseringsintervallet ökas till 12 timmar. Tramadol Actavis är kontraindicerat vid svår leverinsufficiens.

Pediatrik population

Användningen av tramadol rekommenderas inte till barn under 12 år.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tramadol Actavis 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).

Administreringssätt

Kapslarna tas peroralt, oberoende av måltid, sväljs hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Tramadol Actavis är kontraindicerat i följande situationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Akut intoxikation med andra CNS-dämpande medel (alkohol, hypnotika, centralt verkande analgetika, opioider eller psykotropa läkemedel)
- Patienter som behandlas med MAO-hämmare eller patienter som avslutat behandling med MAO-hämmare för mindre än två veckor sedan. (se avsnitt 4.5).
- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min).
- Grav andningsdepression
- Epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling
- Tramadol får inte administreras vid amning om långtidsbehandling är nödvändig, d.v.s. 2-3 dagar (se avsnitt 4.6).
- För användning vid narkotikaavvänjning.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Försiktighet ska iakttas och bedömning av risk/nytta av behandlingen bör göras före administrering av tramadol i följande situationer:

- Abstinenssymtom. Vid terapeutiska doser kan tramadol orsaka abstinenssymtom. Rapporterad frekvens 1/8000. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.
- Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende). Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Tramadol Actavis. Upprepad användning av Tramadol Actavis kan leda till opioidbrukssyndrom.

En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Tramadol Actavis kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar). Innan behandling med Tramadol Actavis 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.

- Opioidberoende patienter. Tramadol är inte lämpligt som ersättningsmedel till dessa patienter och dämpar inte abstinenssymtom av morfin.
- Produkten skall användas med försiktighet på patienter som är känsliga för opiater.
- Tramadol ska användas med försiktighet till patienter med skallskada, förhöjt intrakraniellt tryck, nedsatt lever- (reducerad metabolism för tramadol och dess aktiva metabolit) och njur- (utsöndring av tramadol och dess aktiva metabolit är nedsatt) funktion, nedsatt medvetandegrad samt till patienter med benägenhet för konvulsiva sjukdomstillstånd eller i chock.
- Patienter med benägenhet för konvulsiva sjukdomstillstånd. Kramper har rapporterats vid terapeutisk dos. Risken kan öka vid doser överstigande den övre gränsen för rekommenderat dagligt dosintag. Patienter med epilepsi eller patienter med kramppenägenhet ska endast behandlas med tramadol i undantagsfall. Risken för konvulsioner kan öka hos patienter som tar tramadol och samtidigt medicinerar med andra läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.5).
- Försiktighet bör iaktas när patienter med andningsdepression behandlas (se avsnitt 4.5) eller vid samtidig behandling med CNS-dämpande medel eller ifall den rekommenderade dosen kraftigt överstigs (se avsnitt 4.9), eftersom en möjlig andningsdepression i dessa situationer inte kan uteslutas.
- Vid samtidig behandling med karbamazepin eller intag av alkohol rekommenderas ej tramadol (se avsnitt 4.5).
- Buprenorfin och andra kombinerade agonister/antagonister, naltrexon (se avsnitt 4.5)
- Eftersom dödsfall har förekommit vid oavsiktlig överdosering med tramadol i samband med användning av psykiskt aktiva läkemedel eller substanser, inklusive alkohol, bör tramadol förskrivas med försiktighet till alkoholister och användare av psykiskt aktiva läkemedel.
- Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av Tramadol Actavis och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Tramadol Actavis 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).

Vid långtidsbehandling (> 3 månader) med analgetika varannan dag eller oftare, kan huvudvärk utvecklas eller förvärras. Huvudvärk orsakad av överanvändning av analgetika (MOH-medication-overuse headache) bör inte behandlas med en dosökning. I dessa fall bör användningen av analgetika avbrytas i samråd med en läkare.

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, förstopning 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 viktnedgång.

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.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Hos patienter som behandlas med MAO-hämmare under 14 dagar före användning av opioiden petidin, har livshotande interaktioner på det centrala nervsystemet, respiratoriska och kardiovaskulära funktioner observerats. Samma interaktioner kan inte uteslutas Vid behandling med tramadol.

Samtidig användning av tramadol med andra centralt dämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan förstärka CNS-effekter (se avsnitt 4.8).

Resultaten från farmakokinetiska studier har hittills visat att vid samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare) är kliniskt relevanta interaktioner osannolika. Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan minska den analgetiska påverkan och förkorta verkningstiden.

Kombinationen av blandad agonist/antagonist (t ex buprenorfin, nalbufin, pentazocin) och tramadol rekommenderas inte, eftersom den analgetiska effekten av en ren agonist kan reduceras teoretiskt under sådana omständigheter.

Tramadol kan inducera och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel, psykofarmaka och andra kramptröskelsänkande medel (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).

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 CNSdepressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

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

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 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 tramadol hos patienter med postoperativ smärta.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade påverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Teratogena effekter sågs inte. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Tramadol bör därför inte användas av gravida kvinnor. Tramadol - administrerat före eller under förlossningen - påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Tramadol kan ge upphov till förändringar i andningsfrekvensen hos nyfödda. Dessa är vanligen inte kliniskt relevanta. Kronisk användning under graviditet kan leda till neonatala abstinenssymtom.

Amning

Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjolk. 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 påverkan på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan av tramadol på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när det tas enligt anvisningarna kan tramadol orsaka dåsighet och yrsel och kan därför försämra reaktionsförmågan hos förare av motorfordon och maskinoperatörer. Detta gäller särskilt i samband med alkohol eller andra CNS-dämpande medel.

4.8 Biverkningar

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

Frekvensen på biverkningarna klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Hjärtat:

Mindre vanliga: kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi).

Dessa biverkningar uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning.

Sällsynta: bradykardi

Undersökningar:

Sällsynta: förhöjt blodtryck

Blodkärl:

Mindre vanliga: kardiovaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps).

Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning.

Metabolism och nutrition:

Sällsynta: aptitförändringar

Ingen känd frekvens: hypoglykemi

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Sällsynta: andningsdepression, dyspné

Om rekommenderade doser väsentligen överskrider och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5) finns risk för andningsdepression.

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

Ingen känd frekvens: hicka

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: yrsel

Vanliga: huvudvärk, dåsighet

Sällsynta: parestesier, tremor, epileptiska kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope och talstörningar.

Epileptiska kramper inträffade huvudsakligen efter höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.4 samt 4.5).

Ingen känd frekvens: serotonergt syndrom.

Psykiska störningar:

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

Psykiska biverkningar kan förekomma efter administrering av tramadol. Dessa varierar från individ till individ med avseende på svårighetsgrad och art (beroende på personlighet och behandlingstid). Här kan nämnas förändringar av sinnesstämning (vanligen upprymdhet, 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.¹ Symtom på abstinensbesvär kan förekomma.²

Ögon:

Sällsynta: mios, mydriasis, dimsyn

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: kräkningar, förstoppning, muntorrhet

Mindre vanliga: kväljningar, gastrointestinal irritation (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: hyperhidrosis

Mindre vanliga: hudreaktioner (t ex klåda, hudutslag och nässelutslag)

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Sällsynta: motorisk svaghet

Lever och gallvägar:

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

Njurar och urinvägar:

Sällsynta: blåstömningsrubbningar (dysuri och urinretention).

Immunsystemet:

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: trötthet

¹Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Tramadol Actavis 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).

² Abstinenssymtom

Symtom på abstinensbesvär, liknande de som förekommer i samband med opiatavvänjning, kan visa sig på följande sätt: upphetsning, ängslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och gastrointestinala rubbningar. Andra symptom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symptom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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

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

I fall av förgiftning med orala beredningar, rekommenderas magtömning med aktivt kol eller ventrikelsköljning endast inom 2 timmar efter intag av tramadol. Magtömning vid senare tillfälle kan vara lämpligt i fall av förgiftning med exceptionellt stora mängder eller vid intag av långsamt frisättande beredningsformer.

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 av Tramadol Actavis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmaterapeutisk grupp: övriga opioider

ATC-kod: N02A X02

Tramadol är ett centralt verkande syntetiskt analgetikum. Det är en icke-selektiv agonist till my-, delta- och kappaopioidreceptorerna med högre affinitet för my-receptorn. Övriga mekanismer som kan bidra till dess analgetiska effekt är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och ökning av

serotoninfrisättning. Tramadols opioida aktivitet härrör från låg affinitetsbindning hos moderföreningen till my-receptorer och högre affinitetsbindning hos den aktiva metaboliten, O-desmetyltramadol. Till skillnad från morfin ger tramadol i terapeutiska doser inte andningsdepression. Effekten är uppskattad till mellan 1/10 och 1/6 av morfinets effekt. Gastrointestinal motilitet påverkas ej. Den kardiovaskulära effekten är ringa. Tramadols analgetiska effekt på människa i förhållande till den aktiva metaboliten är okänd. Tramadol har hostdämpande effekt. Djurstudier har visat att tramadol har mindre beroendeframkallande effekt än morfin och tolerans utvecklas sällan.

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 uppgifter

Absorption

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

Distribution

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ($V_{d, \text{beta}} = 203 \pm 40$ l) och en plasmaproteinbindning på omkring 20 %. Efter en enstaka administrerad oral dos på 100 mg tramadol som kapslar eller tabletter till unga friska försökspersoner, var plasmakoncentrationerna detekterbara efter ca 15-45 min med en genomsnittlig C_{max} på 280-208 mikrogram/l och T_{max} 1,6-2 timmar. Tramadol passerar över blod-hjärn-barriären och över placenta. Mycket små mängder av substansen och dess O-desmetylderivat påträffas i bröstmjolk (0,1 resp. 0,02 av den givna dosen).

Eliminering

Halveringstiden för elimination är ungefär sex timmar oberoende av administreringssätt. Hos patienter som är äldre än 75 år kan den förlängas med ca 40 %. I människa metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt konjugering av O-demetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktiv. Det är stora interindividuella skillnader i bildad mängd av övriga metaboliter. Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurförsök har visat, att O-desmetyltramadol är 2-4 gånger mer potent än modersubstansen. Dess halveringstid (sex friska frivilliga försökspersoner) ligger på 7,9 timmar (inom området 5,4-9,6 timmar) och är ungefär densamma som för tramadol.

Metabolism

Hämning av isoenzymerna CYP3A4 och/eller CYP2D6 som medverkar i metabolismen av tramadol, kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Den kumulativa utsöndringen via urinen utgör 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirrhos 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±3,2 timmar och 16,9±3 timmar, i ett extremfall 19,5 resp. 43,2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Kinetiken är linjär inom det terapeutiska doseringsområdet.

Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den smärtlindrande effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enskilda fall. Effekt nås vanligen vid en serumkoncentration på 100-300 ng/ml.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för 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 variation mellan individerna hos barn i åldern 8 år och yngre.

Farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol har studerats, men inte helt klarlagts 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 icke fullt utvecklad glukuronideringsförmåga och icke fullt utvecklad njurfunktion kan resultera i en långsam eliminering och ackumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter upprepad peroral och parenteral administrering av tramadol under 6-26 veckor på råttor och hundar, och peroral administrering under 12 månader på hundar visade hematologiska, klinisk-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på några substansrelaterade förändringar. 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.

I råttor gav tramadoldoseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbnings 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 insamlade kunskaper kan tramadol klassificeras som icke-mutagent.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss. Råttstudien visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning 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

Pregelatiniserad stärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

Kapselhölje:

Gelatin

Järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132)

Tryckfärg:
Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut förpackningen väl (burk). Förvaras i originalförpackningen (blister).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 100 och 112 kapslar
Polypropenburkar med barnskyddande skruvlock av polyetylen: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 100 och 112 kapslar
Polyetylenburkar med barnskyddande lock av polypropen: 100, 200 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjordur
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16600

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2001-04-06 /2019-07-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-21