

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Krka 50 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 50 mg tramadolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård (kapsel)

Kapselns kropp är vit och locket är blått. Kapslarna är fyllda med vitt eller nästan vitt pulver. Kapselns storlek är nr. 4. De fyllda kapslarnas längd är 14-15 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta hos vuxna och ungdomar över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen skall anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. Dagsdoser om 400 mg tramadolhydroklorid bör inte överskridas annat än under speciella kliniska omständigheter.

Såvida inte annat föreskrivs skall Tramadol Krka administreras på följande sätt:

Vuxna och ungdomar över 12 år

Doseringsform	Enkel dos	Total daglig dos
Tramadol Krka	50-100 mg Var 4:e till 6:e timme (1 till 2 hårda kapslar) (se avsnitt 5.1)	400 mg (Upp till 8 hårda kapslar)

Om tillräcklig smärtlindring inte uppnås 30 – 60 minuter efter administrering av en enkel dos av 50 mg tramadolhydroklorid, är administrering av ytterligare en enkel dos av 50 mg tramadolhydroklorid möjlig. En högre enkel dos av Tramadol Krka (100 mg tramadolhydroklorid) kan ges som initial dos vid svår smärta då behovet sannolikt är högre.

Akut smärta: En initial dos på 100 mg är oftast nödvändig. Efterföljs av 50 mg eller 100 mg var 4-6 timma och behandlingstidens längd ska anpassas efter det kliniska behovet.

Kronisk smärta: En initial dos på 50 mg rekommenderas och därefter upptitrering beroende på smärtans svårighetsgrad. Behovet av fortsatt behandling ska bedömas regelbundet då abstinenssymtom och beroende har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Tramadol Krka kapslar är inte lämpligt för barn under 12 år.

Äldre

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte nödvändig. Eliminationen för tramadol kan bli förlängd hos personer 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.

Administreringsätt

För oral användning.

Kapslarna skall sväljas hela, inte delas eller tuggas, med tillräckligt med vätska. Kapslarna kan tas oberoende av måltider.

Behandlingstid

Tramadol Krka 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.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tramadol Krka 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 utsättningsymptom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Tramadol Krka 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 monoaminoxidashämmare (MAO), 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

Särskild försiktighet iaktas vid behandling med Tramadol Krka 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.

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

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

Försiktighet bör iakttas när patienter med andningsdepression behandlas eller vid samtidig behandling med CNS-dämpande medel (se avsnitt 4.5) eller ifall den rekommenderade dosen kraftigt överstigs (se avsnitt 4.9), eftersom en möjlig andningsdepression i dessa situationer inte kan uteslutas.

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.

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.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

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

Samtidig användning av Tramadol Krka 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 Krka 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).

När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.

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 pga. opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser.

Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och apatitlöshet. 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 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tramadol Krka skall inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 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 som med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med Tramadol Krka.

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

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

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 serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotiska läkemedel och andra krampröskelsänkande 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).

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 avsnitt 4.8).

I ett begränsat antal pre- och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT₃ antagonisterna 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. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Tramadol Krka 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 bröstmjölk. Under den omedelbara postpartumperioden, 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 vid normal dosering kan Tramadol Krka ge upphov till sömnhet och yrsel, varför reaktionsförmågan kan försämrats. Detta bör beaktas vid t.ex. bilkörning och hantering av maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol.

4.8 Biverkningar

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)

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel. Båda förekommer hos mer än 10 % av patienterna.

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Allergiska reaktioner (t.ex. andnöd, bronkospasmer, väsljud, angioneurotiskt ödem) och anafylaktisk chock.	
Metabolism och nutrition				Aptitförändringar.	Hypoglykemi
Psykiska störningar				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	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				<p>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.¹ 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 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).</p>	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel.	Huvudvärk , dåsigheit.		Parestesier, tremor, epileptiska kramper, ofrivilliga	Serotonergt syndrom

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				<p>muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope och talstörningar.</p> <p>Kramper inträffade huvudsakligen efter höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.4 samt 4.5).</p>	
Ögon				Mios, mydriasis dämsyn.	
Hjärtat			<p>Kardio-vaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning.</p>	Bradykardi.	
Blodkärl			<p>Kardio-vaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning.</p>		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Andningsdepression, dyspné. Om rekommenderade doser väsentligen	Hicka

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				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.	
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar, förstoppning, muntorrhet	Kvälningar, gastrointestina l obehag (tryck känsla i magen, uppsvällighet), diarré.		
Lever och gallvägar					Enstaka fall av leverenzymstegring i blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol.
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros.	Hudreaktioner (t.ex. klåda, hudutslag och nässelutslag).		
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Motorisk svaghet.	
Njurar och urinvägar				Blåstömningsrubbingar (dysuri och urinretention).	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet.			
Undersökningar				Förhöjt blodtryck.	

¹Upprepad användning av Tramadol Krka 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 (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.

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 Krka.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, 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 bidrar till den smärtlindrande effekten är inhibering av neuronalt återupptag av noradrenalin och förhöjning av serotoninfrisättning.

Klinisk effekt och säkerhet

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol inom ett brett terapeutiskt fönster ingen andningshämmande effekt. Inte heller påverkas den gastrointestinala peristaltiken. Effekterna på det kardiovaskulära systemet tenderar att vara 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 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

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

Efter oral administrering av 100 mg tramadol i flytande form beräknas maximal plasmakoncentration vara $C_{\max} = 309 \pm 90$ ng/ml efter 1,2 timmar. Efter samma dos i fast oral form är maximal plasmakoncentration $C_{\max} = 280 \pm 49$ ng/ml efter 2 timmar.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ($V_{d,\beta} = 203 + 40$ l) och en plasmaproteinbindning på omkring 20 %. Tramadol passerar över blod-hjärn-barriären och över placenta. Mycket små mängder av substansen och dess O-desmetylderivat påträffas 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. 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.

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

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.

Eliminationshalveringstiden $t_{1/2\beta}$ är cirka 6 timmar oberoende av administrationssätt. Hos patienter över 75 år kan den förlängas med 40%. 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 $11 \pm 3,2$ timmar och $16,9 \pm 3$ timmar, i ett extremfall 19,5 resp 43,2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Tramadol visar en linjär farmakokinetisk profil i det terapeutiska doseringsområdet.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

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

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 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 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 tramaldoseringar 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 hanar påverkades inte. 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-mutant.

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

Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Talk

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselns skal

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC-film/Aluminiumfolie): 10, 20, 30, 50, 60, 90 och 100 hårda kapslar i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-02-02

Datum för förnyat godkännande: 2022-11-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-19

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se