

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Retard Krka 100 mg depottabletter
Tramadol Retard Krka 150 mg depottabletter
Tramadol Retard Krka 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid.
Varje depottablett innehåller 150 mg tramadolhydroklorid.
Varje depottablett innehåller 200 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

	100 mg depottabletter	150 mg depottabletter	200 mg depottabletter
Laktos	2,38 mg	2,37 mg	2,34 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Tramadol Retard Krka 100 mg depottabletter:

Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter medpräglat märke T1 på ena sidan av tabletten.
Tablettdiameter: ca 10 mm.

Tramadol Retard Krka 150 mg depottabletter:

Ljust orangerosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter medpräglat märke T2 på ena sidan av tabletten. Tablettdiameter: ca 10 mm.

Tramadol Retard Krka 200 mg depottabletter:

Ljusrosa, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter medpräglat märke T3 på ena sidan av tabletten.
Tablettdiameter: ca 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

Tramadol Retard Krka är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen skall anpassas beroende på smärtintensiteten och känsligheten hos den enskilda patienten. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. Dagsdoser om 400 mg aktiv substans bör inte överskridas annat än under speciella omständigheter. Såvida inte annat föreskrivs, skall Tramadol Retard Krka administreras på följande sätt:

Vuxna och ungdomar över 12 år

Vanlig startdos är 50-100 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen, morgon och kväll. Om en startdos som är lägre än 100 mg krävs, ska en alternativ produkt innehållande tramadolhydroklorid användas. Om smärtlindringen är otillräcklig, kan dosen ökas till 150 mg eller 200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

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

Äldre patienter

Vanligtvis behövs ingen dosanpassning för patienter upp till 75 år utan kliniskt fastställd lever- eller njurinsufficiens. Eliminationen för tramadol kan bli förlängd hos personer över 75 år. Om så krävs, bör därför doseringsintervallet förlängas i enlighet med patientens behov.

Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. Hos dessa patienter ska förlängning av doseringsintervallet noga övervägas beroende på patientens behov. Tramadol Retard Krka depottabletter rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

Administreringsätt

För oral användning.

Tabletter ska sväljas hela, inte delas eller tuggas, med tillräckligt med vätska. Tabletterna kan tas oberoende av måltid.

Behandlingstid

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.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tramadol Retard 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 Retard Krka är kontraindicerat:

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

Tramadol ska endast användas med särskild försiktighet vid behandling av opioidberoende patienter, patienter med skallskador, i chocktillstånd, med nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, med skador på andningscentrum eller andningsfunktionen samt med förhöjt intrakraniellt tryck.

Tramadol skall endast 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 iaktas vid behandling av patienter med andningsdepression 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 Retard Krka. Upprepad användning av Tramadol Retard 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 Retard 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 Retard 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 rådaskontaktas 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 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 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 eventuellt 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 av opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser.

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

<i>Population</i>	<i>Prevalens (%)</i>
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. Extrem 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 till följd av 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 laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Hos patienter som har behandlats 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 Retard Krka.

Samtidig administrering av tramadol med andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentiella effekterna på det centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8).

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.

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

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotiska läkemedel och andra krampröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) att orsaka 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) p.g.a. 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 studerats (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 bör därför inte användas av gravida kvinnor.

Tramadol - administrerat före eller under förlossningen - påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Det 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 % 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 % 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 på att tramadol inte 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 ge upphov till sömnhet och yrsel, varför reaktionsförmågan för t.ex. bilförare och maskinoperatörer kan försämrast. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol.

Detta läkemedel kan påverka den kognitiva förmågan och påverka en patients förmåga att framföra motorfordon på ett säkert sätt.

4.8 Biverkningar

Frekvensen på biverkningarna klassificeras enligt följande:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
- 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 personlighet och behandlingstid). Här kan nämnas förändringar av sinnesstämning (vanligen euforiskt humör, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning,	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				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, 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).	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel.	Huvudvärk, dåsigheit.		Talstörningar, parestesier, tremor, epileptiska kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope. Kramper inträffade huvudsakligen efter höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.4 samt 4.5).	Serotonergt syndrom
Ögon				Mios, mydriasis dimsyn.	
Hjärtat			Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med	Bradykardi.	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning.		
Blodkärl			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.		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				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
Magtarmkanalen	Illamående.	Förstoppning, muntorrhet, kräkningar.	Kvälningar, gastrointestinal obehag (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré.		
Lever och gallvägar					Enstaka fall av leverenzymstegring i blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol.

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros.	Hudreaktioner (t.ex. klåda, hudutslag och nässelutslag).		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				Motorisk svaghet.	
Njurar och urinvägar				Blåstömningsrubbingar (dysuri och urinretention).	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Trötthet.			
Undersökningar				Förhöjt blodtryck.	

¹Upprepad användning av Tramadol Retard 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 förgiftning med tramadol ge liknande symtom som för andra centralverkande analgetiska medel (opioider) förväntas. Bland dessa i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, medvetanderubbingar/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 en senare tidpunkt kan vara lämpligt i fall av förgiftning med exceptionellt stora mängder eller vid intag långverkande formuleringar.

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.

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. Potensen av tramadol 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 egenskaper

Absorption

Över 90 % av tramadolhydroklorid 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 administrering av tramadolhydroklorid 100 mg depottabletter är maximal plasmakoncentration $C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml uppnådd efter 4,9 timmar. Efter administrering av tramadolhydroklorid 200 mg depottabletter är $C_{\max} = 260 \pm 62$ ng/ml uppnådd efter 4,8 timmar.

Tramadol har en 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 % 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. Dess halveringstid $t_{1/2\beta}$ (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 en faktor på omkring 1,4. 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 respektive 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 timmar respektive 43,2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Tramadol visar en linjär farmakokinetisk profil i det terapeutiska doseringsområdet.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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.

Pediatrik 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. Centralnervösa 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.

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 benbildnings-rubbningar och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar påverkades inte. Efter högre doser (från 50 mg/kg/dag och uppåt) uppvisade honor en minskad fertilitet. 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-mutagen.

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

Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Makrogol

Triacetin

Järnoxid, röd (E172) – *endast för 150 mg och 200 mg depottabletter*

Järnoxid, gul (E172) - *endast för 150 mg och 200 mg depottabletter*

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddande blister (PVC/PVDC vit film//värmeförseglingspapper/Alu folie): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 depottabletter, i en kartong.

Perforerade endos barnskyddande blister (PVC/PVDC vit film//värmeförseglingspapper/Alu folie): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 depottabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

100 mg: 57398

150 mg: 57399

200 mg: 57400

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-11-01

Datum för förnyat godkännande: 2023-10-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-25

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

www.lakemedelsverket.se