

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Retard Actavis 100 mg depottabletter  
Tramadol Retard Actavis 150 mg depottabletter  
Tramadol Retard Actavis 200 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

Tramadol Retard Actavis 100 mg depottabletter är benvita, runda, bikonvexa tabletter, 9,1 mm i diameter.

Tramadol Retard Actavis 150 mg depottabletter är benvita, kapselformade tabletter, 14,3 mm långa.

Tramadol Retard Actavis 200 mg depottabletter är benvita, kapselformade tabletter, 17,1 mm långa.

### 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.

Tramadol Retard Actavis depottabletter bör tas på följande sätt, såvida de ej föreskrivits på annat sätt:

*Vuxna och ungdomar äldre än 12 år:*

Startdosen är vanligen 100 mg, två gånger dagligen, morgon och kväll.

Beroende på patientens behov kan påföljande dos tas tidigare än 12 timmar efter föregående dos, men får ej tas tidigare än 8 timmar efter föregående dos. **Under inga omständigheter ska mer än två doser tas under en 24-timmarsperiod.**

Om smärtlindringen är otillräcklig kan dosen ökas till:

150 mg två gånger dagligen eller 200 mg två gånger dagligen.

Man bör alltid ge den lägsta effektiva analgetiska dosen. Dygnsdoser om 400 mg aktiv substans får ej överskridas annat än under speciella kliniska omständigheter.

Tramadol Retard Actavis bör under inga omständigheter användas längre än vad som är 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.

#### *Pedriatrisk population*

Tramadol Retard Actavis är ej 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.

#### *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.

#### Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

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

#### Administrerings sätt

Tramadol Retard Actavis depottabletter ska sväljas hela med tillräckligt med vätska. De får inte delas eller tuggas. De kan tas oberoende av måltider.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne i läkemedlet som anges i avsnitt 6.1
- akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioida eller psykotropa läkemedel
- patienter som behandlas med MAO-hämmare eller inom 2 veckor efter utsättning av dessa
- patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling
- opioidavvänjning.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Tramadol Retard Actavis bör endast användas i följande fall efter en noggrann risk/nytta-värdering och om lämpliga försiktighetsåtgärder vidtagits: hos patienter beroende av opioider, patienter som drabbats av skallskada, chocktillstånd, nedsatt medvetandegrad av okänt ursprung, störningar i andningscentrum eller andningsfunktion eller förhöjt intrakraniellt tryck, patienter med måttligt till svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.

#### *Alkohol*

Tramadol Retard Actavis bör ej användas i kombination med alkohol.

#### *Patienter som är känsliga för opioider*

Läkemedlet bör användas med försiktighet hos patienter som är känsliga för opioider.

#### *Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel*

Samtidig användning av Tramadol Retard 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 Retard 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).

#### *Kramper*

Kramper har rapporterats vid användning i terapeutiska doser och risken kan öka vid doser som överstiger den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg).

Risken för krampanfall kan öka vid samtidig användning av läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med epilepsi eller med kramphenägenhet bör endast behandlas med tramadol om det finns mycket starka skäl.

#### *Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)*

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Tramadol Retard Actavis. Upprepad användning av Tramadol Retard 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 Retard 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 Retard 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 rådas att kontakta läkare. Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

#### *Avslutande av behandling*

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

#### *Opioidberoende patienter*

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

#### *Samtidig användning av andra psykoaktiva substanser inklusive alkohol*

Dödsfall orsakade av oavsiktlig överdos rapporterades vara relaterade till användning av andra psykoaktiva läkemedel eller substanser, inklusive alkohol. Tramadol ska förskrivas med försiktighet till alkoholister och användare av andra psykoaktiva läkemedel.

#### *Huvudvärk orsakad av överanvändning*

Efter långvarig behandling (> 3 månader) med analgetika vid användning varannan dag eller oftare, kan huvudvärk förekomma eller förvärras. Fall av huvudvärk orsakad av överanvändning av läkemedel har rapporterats efter användning av tramadol för behandling av spännings- eller klusterhuvudvärk eller migrän (ej godkänd användning). Huvudvärk orsakad av överanvändning av analgetika ska inte behandlas genom att öka dosen. I sådana fall ska användningen av smärtstillande medel 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, 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 %

#### *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.

#### *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 symptomets 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**

#### *MAO-hämmare*

Tramadol Retard Actavis ska inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Hos patienter som behandlats med MAO-hämmare inom en 14 dagarsperiod före administrering av opioiden petidin har livshotande interaktioner inträffat som påverkat det centrala nervsystemet samt andningsfunktion och kardiovaskulär funktion. Det kan inte uteslutas att Tramadol Retard Actavis ger liknande interaktioner med MAO-hämmare.

#### *Andra centralt verkande aktiva substanser*

Vid samtidig användning av Tramadol Retard Actavis och andra centralt verkande läkemedel, inklusive alkohol, bör en möjlig förstärkning av CNS-effekterna tas i beaktande (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 Retard Actavis med gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död.

#### *Enzymhämmare/inducerare*

Resultat från farmakokinetiska studier har hittills inte visat att några interaktioner kan förväntas vid samtidig eller tidigare användning av cimetidin (enzymhämmare). Samtidig eller tidigare användning av karmabazepin (enzyminducerare) kan minska den analgetiska effekten och förkorta verkningstiden.

#### *Blandade opioidagonister/antagonister*

Kombination mellan preparat som uppvisar blandad agonist/antagonistprofil (t ex buprenorfin, nalbufin, pentazocin) och tramadol rekommenderas ej då det är teoretiskt möjligt att den analgetiska effekten av den rena agonisten reduceras.

#### *Serotonerga läkemedel/Läkemedel som sänker kramptröskeln*

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

#### *Kumarinderivat*

Försiktighet bör iakttas under samtidig behandling med tramadol och kumarinderivat (t ex warfarin) på grund av rapporter om ökat INR med större blödningar och ekkymos hos vissa patienter.

#### *CYP3A4-hämmare*

Andra läkemedel kända att utöva en hämmande effekt på CYP3A4, såsom ketokonazol och erytromycin, kan hämma metabolismen av tramadol (dess N-demetylering), och förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte undersökts (se avsnitt 4.8).

#### *Ondansetron*

Den analgetiska effekten hos tramadol medieras delvis via hämning av återupptag av noradrenalin och delvis via ökad frisättning av serotonin (5-HT). I pre- och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT<sub>3</sub> 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 har ej observerats. Tramadol passerar över placenta. Erfarenhet gällande kronisk användning av tramadol under graviditet är otillräcklig. Upprepad administrering av tramadol under graviditet kan leda till ökad tolerans av tramadol hos fostret och på så sätt ge abstinenssymtom hos det nyfödda barnet efter födseln, som en konsekvens av tillvänjning.

Tramadol Retard Actavis bör därför inte användas under graviditet.

Tramadol, gett före och under förlossningen, påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Hos det nyfödda barnet kan tramadol leda till förändringar i andningsfrekvensen, men dessa har i regel inte någon klinisk relevans.

#### Amning

Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. 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.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tramadol Retard Actavis har mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Läkemedlet kan ge dåsighet och dimsyn. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa läkemedel och alkohol. Ej sängliggande patienter bör varnas för att köra bil eller handha maskiner om de påverkas.

### **4.8 Biverkningar**

De rapporterade biverkningarna listas enligt följande frekvenser: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### Metabolism och nutrition

*Ingen känd frekvens:* Hypoglykemi

#### Immunsystemet

*Sällsynta:* Allergiska reaktioner (t.ex. dyspné, bronkospasm, pipande andning, angioneurotiskt ödem) och anafylaxi.

#### Centrala och perifera nervsystemet

*Mycket vanliga:* Yrsel.

*Vanliga:* Huvudvärk, dåsighet.

*Sällsynta:* Aptitförändringar, parestesier, tremor, andningsdepression, epileptiforma kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner och synkope.

Om de rekommenderade doserna överskrids avsevärt och om andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5) kan andningsdepression uppstå.

Epileptiforma kramper inträffade främst efter administrering av höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln eller som i sig själva framkallar cerebrala kramper (se avsnitt 4.4 och 4.5).

*Ingen känd frekvens:* Serotonergt syndrom.

#### Psykiska störningar

*Sällsynta:* Hallucinationer, förvirring, ångest, sömnrubbingar och mardrömmar. Psykiska biverkningar kan variera individuellt i intensitet och natur (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa inkluderar humörförändringar (vanligen upprymdhet, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen minskad aktivitet, i sällsynta fall ökad aktivitet) och förändringar i

kognitiv och sensorisk kapacitet (t ex beslutsbeteende, perceptionsstörningar). Beroende och missbruk kan uppkomma.

### Ögon

*Sällsynta:* Dimsyn.

*Ingen känd frekvens:* mydriasis

### Hjärtat och blodkärl

*Mindre vanliga:* Kardiovaskulära effekter (palpitationer, takykardi, postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa biverkningar kan framför allt uppstå vid intravenös administrering samt hos patienter som står under fysisk stress.

*Sällsynta:* Bradykardi, förhöjt blodtryck.

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Förvärrande av astma har rapporterats även om kausalsamband inte har fastställts.

*Ingen känd frekvens:* hicka

### Magtarmkanalen

*Mycket vanliga:* Illamående

*Vanliga:* Kräkningar, förstoppning, muntorrhet

*Mindre vanliga:* Kväljningar, irritation i magtarmkanalen (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré.

### Lever och gallvägar

*Mycket sällsynta:* Förhöjda leverenzymvärden har rapporterats i samband med tramadolbehandling.

### Hud och subkutan vävnad

*Vanliga:* Svettning

*Mindre vanliga:* Hudreaktioner (t ex pruritus, utslag, urtikaria).

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Sällsynta:* Motorisk svaghet.

### Njurar och urinvägar

*Sällsynta:* Miktionsstörningar (svårigheter att urinera samt urinretention)

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

*Vanliga:* Trötthet.

### *Läkemedelsberoende*

Upprepad användning av Tramadol Retard 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).

### *Abstinenssymtom*

Symtom som kan uppstå vid abstinens, i huvudsak identiska med abstinenssymtomen vid opioidberoende, är: agitation, ångest, nervositet, sömnsvårighet, hyperkinesi, tremor och symtom från magtarmkanalen.

*Mycket sällsynta:* atypiska abstinenssymtom har rapporterats: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus och andra ovanliga symtom härrörande från centrala nervsystemet.

### 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

Läkemedelsverket

Box 26

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Vid tramadolförgiftning uppstår i princip samma symtom som för alla andra centralt verkande analgetika (opioider). Dessa omfattar särskilt mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, nedsättning av medvetandet vilket kan leda till koma, kramper, andningsdepression vilket kan leda till andningssvikt. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

### Behandling

Vanliga akutåtgärder är tillämpbara.

Akutåtgärder skall, beroende på symtomen, vidtas för att hålla fria luftvägar (aspiration), upprätthålla andningen och cirkulationen. Magen skall tömmas genom kräkning (om patienten är vid medvetande) eller genom ventrikelsköljning. Administrering av aktivt kol bör tas i övervägande, om nödvändigt via ventrikelsonden. Beroende på hur lång tid som gått sedan intaget kan administrering av lämpligt laxermedel övervägas för att påskynda eliminationen. Om patientens medvetande är nedsatt är det viktigt att patienten intuberas innan dessa åtgärder vidtas.

Antidot vid andningsdepression är naloxon. Djurstudier har emellertid visat att naloxon ej är effektivt mot krampanfall.

I sådana fall kan diazepam administreras intravenöst.

Tramadol avlägsnas endast i mycket låg grad från plasma med hemodialys, hemofiltration eller hemoperfusion.

Därför är behandling av akut överdos med tramadol genom enbart hemodialys eller hemofiltration ej lämpliga metoder för avgiftning. Administrering av ett lämpligt laxermedel kan hjälpa till att påskynda eliminationen av icke absorberat tramadol om det administreras tidigt efter en överdos.

## 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, partiell agonist till  $\mu$ -,  $\delta$ - och  $\kappa$ -opioidreceptorer med en högre affinitet till  $\mu$ -receptorer. Andra mekanismer som bidrar till den analgetiska effekten är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och en ökad frisättning av serotonin.

#### Farmakodynamisk effekt/Klinisk effekt och säkerhet

Tramadol har hostdämpande effekt.

I motsats till morfin har tramadol inom ett brett analgetiskt dosområde ingen andningshämmande effekt.

Effekten på det kardiovaskulära systemet är minimal.

Tramadols potens uppges vara 1/10 till 1/6 av morfins.

#### Pediatrik population

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 pediatrika patienter, från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter kirurgi (huvudsakligen bukkirurgi), efter kirurgisk tandextraktion,

smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauma samt andra smärtsamma tillstånd som normalt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldos upp till 2 mg/kg eller upprepad dosering upp till 8 mg/kg per dygn (till maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre jämfört med placebo och bättre eller jämförbar med paracetamol, nalbufin, petidin eller lågdos morfin. De genomförda studierna konfirmerar effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatrika patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption

Mer än 90 % av tramadol absorberas efter oral administrering.

Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är cirka 70 %, oavsett samtidigt födointag.

Skillnaden mellan absorberat och tillgängligt icke-metaboliserat tramadol beror antagligen på den låga första passage-effekten. Efter oral administrering är första passage-effekten maximalt 30 %.

### Distribution

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ( $V_{d,B} = 203 \pm 40$  l). Proteinbindningen är ungefär 20 %.

Efter administrering av tramadol 100 mg depottabletter uppnås maximal plasmakoncentration  $C_{max}$   $141 \pm 40$  ng/ml efter 4,9 timmar. Efter administrering av tramadol 200 mg depottabletter uppnås  $C_{max}$   $260 \pm 62$  ng/ml efter 4,8 timmar.

Tramadol passerar både blod-hjärnbarriären och placentabarriären. Tramadol och dess O-demetylderivat återfinns i bröstmjolk i mycket små mängder (0,1 % respektive 0,02 % av den administrerade dosen).

### Metabolism

Hos människa metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering och 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  $t_{1/2,B}$  (6 friska frivilliga) är 7,9 timmar (inom området 5,4–9,6 timmar) och är ungefär samma som för tramadol.

Hämningen av en eller båda typerna av cytokrom-P450-isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6, vilka är involverade i metabolismen av tramadol, kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit..

### Eliminering

Eliminationshalveringstiden  $t_{1/2,B}$  är cirka 6 timmar, oavsett administreringsväg. Hos patienter över 75 år kan den förlängas med en faktor på 1,4.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan fullständigt via njurarna. Kumulativ urinutsöndring är 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden vara något förlängd. Hos patienter med levercirros har elimineringshalveringstider om  $13,3 \pm 4,9$  timmar (tramadol) och  $18,5 \pm 9,4$  timmar (O-desmetyltramadol) observerats samt i ett extremfall 22,3 timmar respektive 36 timmar. Hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 5 ml/min) var värdena  $11 \pm 3,2$  timmar resp.  $16,9 \pm 3$  timmar samt i ett extremfall 19,5 timmar respektive 43,2 timmar.

### Linjäritet

Tramadol har en linjär farmakokinetisk profil inom det terapeutiska dosområdet.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den analgetiska effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. En serumkoncentration på 100–300 ng/ml är vanligtvis effektiv.

#### Pediatriisk population

Farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol efter enkeldos eller upprepad oral dosering till patienter från 1 till 16 år var generellt sett likvärdig med den för vuxna vid dosjustering efter kroppsvikt, men med en större mellanindivid-variabilitet hos barn från 8 år och nedåt.

Farmakokinetiken för 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 626 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 respektive 10 mg/kg kroppsvikt och hundar rektala doser om 20 mg/kg kroppsvikt utan några reaktioner.

På 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 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 tillgänglig data är det oklart i vilken mån tramadol har mutagen effekt.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadol 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**

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)  
Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

PP/PE-burk: 6 månader efter öppnande

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/genomskinligt PVC-bliester i kartonger om 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 och 500 tabletter.

Barnsäkra bliester i aluminium/ogenomskinligt PVC i kartonger om 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 och 500 tabletter.

Polypropenburk med polyetenförslutning innehållande 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg: 24560

150 mg: 24561

200 mg: 24562

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 2007-06-15

Datum för förnyat godkännande: 2008-10-27

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-10-25