

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Retard Hexal 100 mg depottablett
Tramadol Retard Hexal 150 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tramadolhydroklorid

Varje depottablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller 56,1 mg laktos (som monohydrat).

Varje depottablett innehåller 150 mg tramadolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller 84,1 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

100 mg depottablett:

Platt, rund, tvåskikstablett med sneda kanter. Det yttre skiktet är vitt och depotskiktet är grönt.

Tabletten är märkt med ”^{TR}_{100R}” på ena sidan.

150 mg depottablett:

Platt, rund, tvåskikstablett med sneda kanter. Det yttre skiktet är vitt och depotskiktet är grönt.

Tabletten är märkt med ”^{TR}_{150R}” på ena sidan.

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 samt ungdomar över 12 år

De rekommenderade doserna är avsedda som vägledning. Patienterna bör alltid få lägsta dos som ger effektiv smärtkontroll. Kronisk smärtbehandling bör helst ges enligt fastställt dosschema.

Startdosen är vanligen 100 mg tramadolhydroklorid som depottablett två gånger dagligen, morgon och kväll. Om smärtlindringen inte är tillräcklig kan dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen eller 200 mg två gånger dagligen.

Dosintervallet får inte vara mindre än 8 timmar.

En total daglig dos på 400 mg tramadolhydroklorid bör inte överskridas förutom under speciella kliniska omständigheter.

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

Pediatrisk population

Tramadol depottabletter är inte lämpliga för barn under 12 år.

Äldre

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte nödvändig. Eliminationen av tramadol kan bli förlängd hos äldre 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. Tramadolhydrokloriddepottabletter rekommenderas inte vid svår njur- eller leverinsufficiens.

Administreringssätt

Depottabletterna måste sväljas hela, får inte delas eller tuggas, och med tillräcklig mängd vätska oavsett måltider.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tramadol Retard Hexal påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingens längd och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtsbehandling. 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

Tramadolhydroklorid är kontraindicerat

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- vid akut förgiftning med alkohol, hypnotika, centralstimulerande analgetika, opioider eller andra psykotropa läkemedel
- hos patienter som tar MAO-hämmare eller har tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5)
- hos patienter som har epilepsi som inte kontrolleras adekvat med behandling
- vid narkotikaavvänjning

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Tramadolhydroklorid får endast användas med särskild försiktighet hos

- opioidberoende patienter
- patienter med huvudskada, chock eller nedsatt medvetandegrad av okänd orsak
- störningar i andningscentrum eller andningsfunktionen

- ökat tryck i hjärnan
- njur- och leversvikt (se avsnitt 4.2).

Tramadolhydroklorid bör användas endast med försiktighet hos patienter som är känsliga för opiater.

CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattningar kan upp till 7 procent av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för biverkningar p.g.a. opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser. Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga.

Uppskattningar av prevalens av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan:

Population	Prevalens %
afrikaner/etiopier	29 %
afroamerikaner	3,4 % till 6,5 %
asiater	1,2 % till 2 %
kaukasier	3,6 % till 6,5 %
greker	6,0 %
ungrare	1,9 %
nordeuropéer	1 % till 2 %

Binjurebarksvikt

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarksvikt som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarksvikt kan inkludera t.ex. kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, nedsatt aptit och viktninskning.

Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iaktas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

Barn med nedsatt andningsfunktion

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion p.g.a. t.ex. neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på opioidtoxicitet.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Tramadol Retard Hexal. Upprepad användning av Tramadol Retard Hexal 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 Hexal 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 Hexal 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 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.

Hos patienter med tendens till läkemedelsmissbruk eller beroende bör behandling med tramadolhydroklorid ske endast under korta perioder under strikt medicinsk övervakning.

Tramadolhydroklorid är inte något lämpligt substitut för opioidberoende patienter. Tramadol motverkar inte abstinenssymtom från morfin trots att det är en opioidagonist.

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

Kramper har rapporterats hos patienter som fått tramadolhydroklorid på rekommenderad dosnivå. Risken kan öka vid doser som överstiger den rekommenderade övre dagliga dosgränsen (400 mg). Tramadol kan också öka risken för krampanfall hos patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med epilepsi i anamnesen eller de som är känsliga för kramper bör endast behandlas med tramadolhydroklorid om omständigheterna kräver detta.

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 syndromkan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrommisstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med andningsdepression eller patienter som samtidigt tar CNS-dämpande läkemedel (se avsnitt 4.5) eller om den rekommenderade dosen överskrids betydligt (se avsnitt 4.9), då risken för andningsdepression inte kan uteslutas under dessa omständigheter.

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

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).

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.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tramadolhydroklorid ska inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Hos patienter som behandlats med MAO-hämmare inom en 14 dagars period före administrering av opioiden petidin har livshotande interaktioner som påverkat det centrala nervsystemet, andningsfunktionen och den kardiovaskulära funktionen rapporterats. Liknande interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas under behandling med tramadolhydroklorid.

Samtidig administrering av tramadolhydroklorid och andra centralt verkande läkemedel, inklusive alkohol, kan förstärka CNS-effekterna (se avsnitt 4.8).

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

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 CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Hittills har resultaten av farmakokinetiska studier visat att kliniskt relevanta interaktioner är osannolika vid samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare).

Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan minska den smärtstillande effekten och förkorta verkningstiden.

Övriga morfinderivat (inklusive hostdämpande medel, substitutionsbehandlingar), bensodiazepiner, barbiturater: Ökad risk för andningsdepression som kan vara dödlig vid överdos.

Blandade agonister/antagonister (t.ex. buprenorfin, nalbufin, pentazocin): Den smärtlindrande effekten av tramadolhydroklorid som är en ren agonist kan vara nedsatt, och utsättningsyndrom kan förekomma.

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotika och andra kramptröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) orsakar kramper.

Behandling med tramadol i kombination med serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan orsaka serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Försiktighet bör iaktas under samtidig behandling med tramadol och kumarinderivat (t.ex. warfarin) på grund av rapporter om ökat INR, kraftig blödning och ekkymos hos vissa patienter.

Andra aktiva substanser som hämmar enzymet CYP3A4, såsom ketokonazol, ritonavir och erytromycin, kan hämma metabolismen av tramadol (N-desmetylering), och förmodligen också

metabolismen av den aktiva O-desmetylmetylmetaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte studerats (se avsnitt 4.8).

Den analgetiska effekten av tramadolhydroklorid kan delvis hänföras till hämning av återupptaget av noradrenalin samt till ökad serotoninfrisättning (5-HT). Ett begränsat antal studier visar att pre- eller postoperativ administrering av den antiemetiska 5-HT₃-antagonisten ondansetron ökade behovet av tramadolhydroklorid hos patienter med postoperativ smärta. Även om inga studier har utförts kan man anta att andra 5-HT₃ antagonister har en liknande interaktion med tramadolhydroklorid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tramadol passerar placenta. Vid mycket höga doser visade djurstudier med tramadol effekter på organutveckling, benbildning och neonatal dödlighet. Inga teratogena effekter sågs. Data om säkerhet vid användning av tramadolhydroklorid under graviditet hos människa är otillräckliga.

Tramadolhydroklorid ska därför inte användas av gravida kvinnor.

Administrering av tramadol före eller under förlossningen påverkar inte sammandragningarna i livmodern. Substansen kan leda till förändringar i andningsfrekvensen hos det nyfödda barnet, men dessa har i regel inte någon klinisk signifikans. Kronisk användning under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

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.

Fertilitet

Uppföljning efter introduktionen på marknaden tyder inte på att tramadol skulle ha någon effekt på fertiliteten.

Djurstudier visade ingen effekt av tramadol på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även när tramadolhydroklorid tas enligt instruktionerna kan substansen orsaka biverkningar såsom sömnhet, yrsel och dimsyn och därmed försämra reaktionsförmågan vid framförande av fordon, användande av maskiner och arbete i osäker miljö. Detta gäller särskilt i samband med alkohol och andra psykotropa substanser. Om patienterna påverkas ska de varnas om att inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenser definieras 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)

Immunsystemet

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

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Aptitförändringar

Ingen känd frekvens: Hypoglykemi.

Psykiska störningar

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

Psykiska biverkningar kan inträffa efter administrering av tramadolhydroklorid, och de varierar individuellt i intensitet och natur (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa inkluderar humörförändringar (vanligen euforisk sinnestämning, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen minskad aktivitet, i sällsynta fall ökad aktivitet) och förändringar i kognitiv och sensorisk kapacitet (t.ex. beslutsbeteende, perceptionsstörningar).

Beroende kan förekomma (se avsnitt 4.4).

Följande symtom på abstinenssyndrom som liknar dem som förekommer i samband med opiatavvänjning kan förekomma: upphetsning, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrning och magtarmsymtom. Andra symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (d.v.s. förvirring, villfarelser, depersonalisation, derealisering, paranoia).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Yrsel

Vanliga: Huvudvärk, sömnlöshet

Sällsynta: Parestesier, tremor, krampanfall, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope, talstörningar

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

Ingen känd frekvens: Serotonergt syndrom

Ögon

Sällsynta: Dimsyn, mydriasis, mios

Hjärtat

Mindre vanliga: Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi)

Dessa biverkningar kan inträffa speciellt vid intravenös administrering av tramadolhydroklorid och hos patienter som är fysiskt stressade.

Sällsynta: Bradykardi

Blodkärl

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

Dessa biverkningar kan inträffa speciellt vid intravenös administrering av tramadolhydroklorid och hos patienter som är fysiskt stressade.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Andningsdepression, dyspné

Om de rekommenderade doserna väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5), kan andningsdepression förekomma.

Ingen känd frekvens: Hicka

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

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Illamående

Vanliga: Förstoppning, muntorrhet, kräkning
Mindre vanliga: Kväljningar, magtarmbesvär (en känsla av tryck i magen, uppblåsthet), diarré.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: En ökning av leverenzymvärdena har rapporterats i ett temporärt samband med terapeutisk användning av tramadolhydroklorid.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Hyperhidros
Mindre vanliga: Hudreaktioner (t.ex. klåda, hudutslag, nässelutslag).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: Motorisk svaghet

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Miktionsstörningar (dysuri och urinretention)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet

Undersökningar

Sällsynta: Högt blodtryck

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Tramadol Retard Hexal 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

I princip liknar de förväntade symtomen på tramadolhydrokloridförgiftning symtomen på andra centralt verkande analgetika (opioider). Dessa är särskilt: mios, kräkning, kardiovaskulär kollaps, nedsatt medvetande till koma, krampanfall, andningsdepression till respiratorisk kollaps. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Behandling

Allmänna akuta åtgärder är lämpliga. Håll luftvägarna fria (aspiration), upprätthåll andningen och cirkulationen beroende på symtomen.

Antidotet mot andningsdepression är naloxon. I djurstudier hade naloxon ingen effekt på krampanfall. I sådana fall ska diazepam ges intravenöst.

Vid förgiftning med orala formuleringar rekommenderas dekontaminering av magtarmkanalen med medicinskt kol eller ventrikeltömning endast inom 2 timmar efter intaget av tramadolhydroklorid. Dekontaminering av magtarmkanalen i ett senare skede kan vara till nytta vid förgiftning med ovanligt stor mängd eller depotformuleringar.

Tramadolhydroklorid elimineras i minimal omfattning ur serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart hemodialys eller hemofiltrering för avgiftning vid behandling av akut förgiftning med tramadolhydroklorid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika, opioider
ATC-kod: N02AX02

Verkningsmekanism

Tramadolhydroklorid är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren agonist mot μ -, δ - och κ -opioidreceptorer med högre affinitet till μ -receptorerna. Andra mekanismer som bidrar till dess smärtstillande effekt är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och förstärkning av serotoninfrisättning.

Klinisk effekt och säkerhet

Tramadolhydroklorid har hostdämpande verkan. I motsats till morfin har analgetiska doser av tramadolhydroklorid i ett brett dosområde ingen andningsdepressiv effekt. Också motiliteten i magtarmkanalen påverkas i mindre grad. Effekterna på det kardiovaskulära systemet är vanligen små. Tramadolhydrokloridets potens rapporteras vara 1/10–1/6 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 egenskaper

Absorption

Över 90 % av tramadolen absorberas efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är ca 70 %, oavsett samtidigt matintag. Skillnaden mellan absorberad mängd och biotillgängligheten av tramadol beror förmodligen på första passage-metabolism. Första passage-effekten efter peroral administrering är maximalt 30 %.

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

Efter administrering av tramadol 100 mg depottabletter uppnås den högsta plasmakoncentrationen C_{\max} 141 ± 40 ng/ml efter 4,9 timmar. Efter administrering av tramadol 200 mg depottabletter uppnås den högsta plasmakoncentrationen C_{\max} 260 ± 62 ng/ml efter 4,8 timmar.

Distribution

Tramadol passerar både blodhjärnbarriären och placentabarriären. Tramadolhydroklorid och dess metabolit O-desmetyltramadol utsöndras i bröstmjölk i mycket små mängder (0,1 % respektive 0,02 % av den administrerade dosen).

Metabolism

Hos människor metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-desmetylering och konjugering av O-desmetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-desmetyltramadol är farmakologiskt aktivt. Det finns avsevärda interindividuella kvantitativa skillnader mellan bildningen av de andra metaboliterna. Hittills har man funnit 11 metaboliter i urinen. Djurförsök har visat att O-desmetyltramadol är 2–4-faldigt mer potent än modersubstansen. Dess halveringstid $t_{1/2\beta}$ (6 friska frivilliga) är 7,9 timmar (område 5,4–9,6 timmar) och är ungefär samma som för tramadol.

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

Eliminering

Den terminala eliminationshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) är cirka 6 timmar, oavsett administreringsväg, men hos patienter över 75 år kan den förlängas med en faktor på cirka 1,4.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan helt och hållet via njurarna. Kumulativ urinutsöndring är 90 % av den totala radioaktiviteten av den administrerade dosen. I fall av nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden vara något förlängd.

Hos patienter med levercirros mättes elimineringshalveringstider på $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 timmar resp. 36 timmar. Hos patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 5 ml/min) var värdena $11 \pm 3,2$ timmar resp. $16,9 \pm 3$ timmar, i ett extremfall 19,5 timmar resp. 43,2 timmar.

Linjäritet

Tramadol har en linjär farmakokinetik inom det terapeutiska dosintervallet. Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den analgetiska effekten är dosberoende men varierar betydligt i enstaka fall. En serumkoncentration på 100–300 ng/ml är vanligen effektiv.

Pediatrik population

Farmakokinetiken av 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 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

Vid upprepad peroral och parenteral administrering av tramadol till råttor och hund under 6–26 veckor och peroral administrering till hund under 12 månader visade hematologiska, kliniskt-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på tramadolrelaterade förändringar. CNS-relaterade symtom sågs endast vid doser som var avsevärt högre än det terapeutiska området: rastlöshet, ökad salivering, krampanfall och minskad viktökning. Råttorna tolererade perorala doser på 20 mg/kg och hundar perorala doser på 10 mg/kg samt rektala doser på 20 mg/kg kroppsvikt utan några skadliga effekter.

Hos råttor orsakade tramaldoser på 50 mg/kg/dag eller högre toxiska effekter på modern och ledde till en ökning i neonatal dödlighet. Hos avkomman inträffade förseningar i form av benbildningsstörningar och försenad öppning av vagina och ögon. Varken han- eller honrättors fertilitet påverkades. Hos kaniner förekom toxiska effekter på modern vid doser på 125 mg/kg och högre samt skelettmissbildningar hos avkomman.

Mutagena effekter sågs i ett fåtal *in vitro* testsystem. *In vivo* studier gav inga bevis för någon mutagen effekt. Baserat på dagens kunskap kan tramadolhydroklorid klassificeras som en icke-mutagen substans.

Studier av tramadols cancerogena potential genomfördes på råtta och mus. Studien på råtta gav inga bevis för någon substansrelaterad ökning i tumörförekomsten. Studien på mus visade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom hos handjur (dosberoende, inte signifikant ökning från 15 mg/kg) och en ökning av lungtumörer hos hondjur i alla dosgrupper (signifikant men inte dosberoende).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Skikt för omedelbar frisättning

Laktosmonohydrat

Kalciumvätefosfatdihydrat

Majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Skikt för fördröjd frisättning

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Povidon K 25

Magnesiumstearat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Hydrogenerad ricinolja

Färgämnen:

Kinolingult (E104)

Indigokarmin (E132)

Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar:

10, 20, 30, 50, 60 och 100 depottabletter i PP/aluminium-blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 21235
150 mg: 21236

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-04-29
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-07-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-28