Tradolan®

G.L. Pharma Nordic

Filmdragerad tablett 50 mg
(vit, rund, bikonvex, Ø 7 mm)

Narkotikaklass: III - Narkotika med medicinsk användning. Beredningar undantagna från vissa föreskrifter när de används för medicinska ändamål anges i bilagan till LVFS 2011:9

Särskilt läkemedel

Analgetika, opioider

Aktiv substans:
Tramadol

ATC-kod:
N02AX02

Läkemedel från G.L. Pharma Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-24.

Indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

Kontraindikationer

Tradolan är kontraindicerat:
- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- i samband med akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka.
- till patienter som får MAO-hämmare eller som tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt Interaktioner).
- till patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling.
- för användning vid narkotikaavvänjning.

Dosering

Dosering
Dosen ska anpassas beroende på smärtintensitet och individuell känslighet. Generellt ska den lägsta effektiva dosen av analgetika användas. En total daglig dos på 400 mg tramadolhydroklorid bör inte överskridas förutom under speciella kliniska omständigheter. Titrering till högre doser bör ske långsamt för att minimera övergående biverkningar.

Såvida inte annat föreskrivs skall Tradolan administreras på följande sätt:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre
Vanlig startdos är 50 mg (1 tablett). Om tillräcklig smärtlindring inte erhållits efter 30-60 minuter kan ytterligare 50 mg (1 tablett) administreras. Vid akuta smärttillstånd rekommenderas en initial dos på 100 mg (2 tabletter). Vanligtvis är 50-100 mg tramadol 3-4 gånger per dygn tillräckligt (3-8 tabletter).

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. Vid ökad dosering måste patientens tillstånd noga övervakas.

Pediatrisk population
Tradolan är inte lämpligt för barn under 12 år.

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.
Tradolan rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

Administreringssätt
Tabletterna ska sväljas med mycket vätska. Tabletterna ska inte tuggas. Tradolan kan tas oberoende av måltider.

Behandlingstid
Tradolan får under inga förhållanden användas under längre tid än absolut nödvändigt för smärtkontroll. Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling bör behovet av fortsatt behandling utvärderas regelbundet (t.ex. med avbrott i behandlingen). Tramadol kan vara beroendeframkallande. Nyttan av fortsatt behandling måste utvärderas i förhållande till risken för beroende (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Varningar och försiktighet

Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas särskilt efter långvarig användning. Terapeutiska doser av tramadol kan vara associerade med abstinenssymtom, beroende och missbruk.
På grund av denna risk bör behovet av fortsatt analgetisk behandling utvärderas regelbundet. Behandling av patienter med tendenser till drogmissbruk eller beroende bör vara kortvarig och ske under noggrann medicinsk övervakning.

Tradolan ska användas med försiktighet till patienter med opioidberoende.

Tradolan ska användas med försiktighet till patienter i chocktillstånd.

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

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

Tradolan bör användas med särskild försiktighet hos patienter med skallskador, ökat intrakraniellt tryck eller nedsatt medvetandegrad utan känd orsak.

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramadoldosen överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg). Patienter med tidigare epilepsi eller med krampbenägenhet bör endast i undantagsfall behandlas med Tradolan.
Risken för kramper kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med tramadol och läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt Interaktioner).

Nedsatt lever- eller njurfunktion
Försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se också avsnitt Dosering).

Andningsdepression
Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med andningsdepression eller om centralt verkande läkemedel används samtidigt, då andningsdepression inte kan uteslutas i dessa situationer. Andningsdepression har i sällsynta fall rapporterats vid användning av rekommenderade doser (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar).

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 opioddosen 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.

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 dos er.
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 %

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.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:
Samtidig användning av Tradolan 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 Tradolan 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 Interaktioner).

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 Interaktioner, Biverkningar, 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.

Interaktioner

Tramadol skall inte kombineras med MAO-hämmare (se Kontraindikationer). Vid premedicinering med MAO-hämmare inom de närmaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin, har livshotande interaktioner observerats i det centrala nervsystemet samt i andningsfunktionen och den kardiovaskulära funktionen. Samma interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med Tradolan.

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

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 Varningar och försiktighet).

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 användning av enzyminducerare (t ex karbamazepin, rifampicin, fenytoin) skulle kunna reducera den smärtlindrande effekten och korta ned durationstiden.

Tramadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel och andra kramptröskelsänkande läkemedel (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 Kontraindikationer), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan leda till serotoninsyndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkning ar).

Försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling med tramadol och kumarinderivat (t ex warfarin) pga rapporter om förhöjt INR med större blödning och ekkymos hos vissa patienter.
Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4 (t ex azol-antimykotika, erytromycin, ritonavir) skulle kunna hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering), liksom förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte utretts.

Tramadolhydroklorids opioid aktivitet är beroende av aktivering av CYP2D6 metabolism.
CYP2D6-hämmande läkemedel kan minska effekten av tramadolhydroklorid.

I ett begränsat antal pre-och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT3 antagonist en ondansetron ökat behovet av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.

Graviditet

Djurstudier, med doser toxiska för moderdjuret, har visat effekter på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Tradolan ska därför inte användas av gravida.

Tramadol som administreras före eller under födseln påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Hos nyfödda kan tramadol ge upphov till förändringar i andningsfrekvens men detta är vanligen inte kliniskt relevant.
Långvarig användning under graviditet kan orsaka abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Amning

Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Under den omedelbara post-partum perioden, för dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3 procent av moderns viktjusterade dosering som intas av ammade spädbarn. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningstiden, eller som alternativ bör amningen avbrytas under behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos av tramadol.

Fertilitet

Uppföljning efter marknadsföring tyder inte på att tramadol har någon effekt på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan på fertilitet.

Trafik

Tramadol har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även vid normal dosering kan Tradolan ge upphov till sömnighet och yrsel, och därmed försämra reaktionsförmågan vid framförande av fordon, eller användande av maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol. Patienter som blir behandlade med Tradolan ska varnas för att köra bil och använda maskiner.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel, som förekommer hos mer än 10% av patienterna. Se lista med biverkningar i tabellform nedan. Biverkningar grupperas efter organsystem. Inom varje organsystem har biverkningsfrekvenserna definierats som mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1000 till <1/100), sällsynta (≥1/10 000 till <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organ- system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immun-systemet				Sällsynta: Allergiska reaktioner (t ex dyspné, bronkospasm, väsljud, angioödem, innefattande svullnad i svalg/munhåla/larynx) och anafylaxi		
Metabolism och nutrition				Aptitförändringar		Hypo-glykemi
Psykiska störningar				Hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium, oro och mardrömmar. Se mer om		

				Psykiska biverkningar under a) längst ner.		
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel	Huvud-värk, dåsighet		Talsvårigheter, parestesi, tremor, andningsdepression epileptiska kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordinering, synkope Se mer under b) längst ner.	vertigo	Serotonergt syndrom
Ögon				Mios, mydriasis, dimsyn		
Hjärtat			Kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi, postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Se mer under c) längst ner.	Bradykardi		
Blodkärl			Kardiovaskulära effekter (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Se mer under d) längts ner.	Hypertension	Blod-vallning	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Andningsdepression, dyspné. Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras		Hicka

				samtidigt (se avsnitt Interaktioner), finns risk för andningsdepression. Förvärrad astma har rapporterats, men ett orsakssamband har inte fastställts.		
Magtarmkanalen	Illa-mående	Kräkn-ingar, förstopp-ning, muntorrhet	Kväljningar, gastrointestinal irritation (t.ex. tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré			
Lever och gallvägar						Enstaka fall av leverenzymstegring i blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol.
Hud och subkutan vävnad		Hyper-hidros	Hudreaktioner (t ex klåda, hudutslag, urtikaria)		Toxisk epi-dermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom.	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				motorisk svaghet		
Njurar och urinvägar				Blåstömningsrubbningar (dysuri och urinretention)		Hypo-natremi.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet				

a) Psykiska biverkningar kan förekomma efter administrering av tramadol som varierar individuellt i intensitet och art beroende på personlighet och behandlingstid. Här kan nämnas förändringar av

sinnesstämning (vanligen euforiskt humör, ibland dysfori), aktivitetsförändringar (vanligen dämpning, ibland ökning) och förändringar av kognitiv och sensorisk kapacitet (t ex förmåga att fatta beslut, uppfattningsförmåga). Tramadol kan ge upphov till beroende.
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 symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).

b) Krampanfall inträffade främst efter administrering av höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

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

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

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom
I princip kan vid tramadolförgiftning liknande symtom som för andra centralverkande analgetika medel (opioider) förväntas. Bland dessa i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, hypotension, medvetanderubbning/koma med dödlig utgång, konvulsioner och andningsbesvär/andningsstillestånd. Serotonergt syndrom har också rapporterats.

Behandling av överdosering
Allmänna akuta åtgärder är lämpliga. Håll luftvägarna fria (aspiration!), upprätthåll andningen och cirkulationen beroende på symtomen. Antidot mot andningsdepression är naloxon. I djurstudier hade naloxon ingen effekt på konvulsioner. I sådana fall skall diazepam ges intravenöst.

Vid förgiftning med perorala formuleringar rekommenderas dekontaminering med aktivt kol eller magsköljning inom 2 timmar efter intag av tramadol. Tömning av mag-tarmkanalen vid en senare tidspunkt kan vara till nytta vid förgiftning med ovanligt stora kvantiteter eller med depotformuleringar.

Tramadol elimineras i minimal omfattning ur serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Sålades räcker det inte med enbart hemodialys eller hemofiltrering för avgiftning vid behandling av akut förgiftning med Tradolan.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren agonist till my-, delta-, och kappa-opioidreceptorer, med högre affinitet för my-receptorn. Andra mekanismer som kan bidra till den analgetiska effekten är hämning av neuronalt återupptag av noradrenalin och serotonin.

Farmakodynamisk effekt
Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol, inom ett brett dosintervall, ingen andningshämmande effekt. Gastrointestinala peristaltiken påverkas också i mindre grad. Effekterna på det kardiovaskulära systemet är vanligtvis ringa. Tramadols potens uppges vara 1/10 (en tiondel) till 1/6 (en sjättedel) av morfins.

Pediatrisk population
Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 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 Dosering).

Farmakokinetik

Absorption
Tramadol absorberas till 90% efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är ca 70% till följd av en låg första-passage-aktivitet. Biotillgängligheten är oberoende av samtidigt födointag.

Distribution
Efter administrering av Tradolan filmdragerade tabletter 50 mg, uppnåddes maximal plasmakoncentration efter ungefär 2 timmar (t_{max}).

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ($V_{d,ß}$=203 ± 40 l) och en plasmaproteinbindning på ca 20%. Tramadol passerar både över blod-hjärn-barriären och över placenta. Mycket små mängder av tramadol och dess metabolit, O-desmetyltramadol, utsöndras 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.

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. Den terminala

eliminations-halveringstiden ($t_{½β}$) för tramadol är 6 timmar oavsett administreringsväg men hos patienter som är äldre än 75 år kan den förlängas med en faktor 1,4. Halveringstiden för O-desmetyltramadol är ungefär densamma som för tramadol (7,9 timmar).

Linjäritet
Tramadol har en linjär farmakokinetik inom det terapeutiska doseringsområdet. Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den smärtlindrande effekten är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. Serumkoncentrationer på 100-300 ng/ml är vanligen effektiva.

Lever- och njurinsufficiens
Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirros har halveringstider om 13,3 ± 4,9 timmar (tramadol) och 18,5 ± 9,4 timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 resp 36 timmar, observerats. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance <5 ml/min) var värdena 11 ± 3,2 timmar och 16,9 ± 3 timmar, i ett extremfall 19,5 resp 43,2 timmar.

Pediatrisk population
Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol efter enkeldos och 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 under 8 år.

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.

Prekliniska uppgifter

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 substans-relaterade 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.

Hos råtta orsakade doser från 50 mg/kg per dag toxiska effekter hos modern och ökade neonatal mortalitet. Hos avkomman sågs försenad benbildning och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar och honor påverkades inte. Hos kanin visades toxiska effekter hos modern från 125 mg/kg per dag samt skelettmissbildningar hos avkomman.

Vissa *in vitro*-testsystem visade på mutagena effekter. *In vivo*-studier visade inte några sådana effekter. Enligt hittills insamlade kunskaper kan tramadol klassificeras som icke-mutagent.

Studier av den tumörframkallade potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss. Råttstudien visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörförekomsten. I studien med möss fanns en ökad förekomst av levercellsadenom hos handjur (en dosberoende, icke-signifikant ökning från 15 mg/kg och uppåt) och en ökning av lungtumörer hos honor i alla doseringsgrupper (signifikant men inte dosberoende).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
Varje tablett innehåller: tramadolhydroklorid 50 mg.

Förteckning över hjälpämnen
Tablettkärna:
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdragéhölje:
Polyakrylatdispersion 30%
Makrogol 6000
Hypromellos
Talk
Titandioxid (färgämne E 171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.
Vit, rund och bikonvex.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 50 mg (vit, rund, bikonvex, Ø 7 mm)
100 x 1 styck blister, 105:01, F, Övriga förskrivare: tandläkare
20 styck blister, 83:03, F, Övriga förskrivare: tandläkare
200 styck burk, 388:-, F, Övriga förskrivare: tandläkare
250 styck blister, 247:92, F, Övriga förskrivare: tandläkare
1000 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*