

## Tramadol 2care4

### 2care4 Generics

Kapsel, hård 50 mg

(Tillhandahålls ej) (Storlek nr. 4, gul grön hård kapsel med ett vitt till nästan vitt pulver

Diameter: 5 mm, längd: 14,0-16,0 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

Övriga opioider

### Aktiv substans:

Tramadol

### ATC-kod:

N02AX02

Läkemedel från 2care4 Generics omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Tramadol 2care4** kapsel, hård 100 mg och 50 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-03.

## Indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

## Kontraindikationer

Tramadol 2care4 är kontraindicerat

- vid känd 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 monoaminooxidashämmare (MAO), eller som tagit sådana under de senaste 14 dagarna (se avsnitt Interaktioner),
- hos patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling,
- för användning vid narkotikaavvänjning.

## Dosering

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

Såvida inte annat föreskrivs skall Tramadol 2care4 kapslar administreras på följande sätt:

*Vuxna och barn över 12 år:*

50 mg (1 kapsel av 50 mg) till 100 mg (1 kapsel av 100 mg eller 2 kapslar av 50 mg) 3-4 gånger dagligen.

Vid akut smärta är en startdos på 100 mg oftast nödvändigt (1 kapsel av 100 mg eller 2 kapslar av 50 mg).

Vid kronisk smärta rekommenderas en begynnelsesdos på 50 mg (1 kapsel av 50 mg).

Tramadol 2care4 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.

*Pediatrisk population:*

Tramadol 2care4 är inte lämpligt för barn under 12 år.

*Äldre personer:*

Dosjustering för patienter med normal lever- och njurfunktion som är under 75 år är vanligtvis inte nödvändig. Eliminationen för tramadol kan bli förlängd hos personer över 75 år. I dessa fall bör dosintervallet förlängas individuellt.

*Njurinsufficiens/dialysbehandling och leverinsufficiens:*

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov.

***Administreringssätt:***

Kapslarna skall sväljas hela, med tillräckligt med vätska. Kapslarna kan tas oberoende av måltider.

## Varningar och försiktighet

Särskild försiktighet iakttas vid behandling av opioidberoende patienter, liksom av patienter med skallskador, i chocktillstånd, med nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, med skador på andningscentrum eller andningsfunktionen samt med förhöjt intrakraniellt tryck.

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

Samtidig användning av Tramadol 2care4 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 2care4 samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos av Tramadol 2care4 användas och den simultiga behandlingstiden ska vara så kort som

möjligt. Patienterna 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).

#### *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.

#### *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 Överdoser).

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 symptomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

#### *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 viktnedgång.

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramadol-doserna 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 Interaktioner). Patienter med epilepsi eller patienter med krampebenägenhet skall endast i undantagsfall behandlas med Tramadol 2care4.

Tramadol har beroendeframkallande egenskaper. Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. Fall av beroende och missbruk har rapporterats. Abstinenssymtom har rapporterats i samband med avslutande av behandlingen (se avsnitt Biverkningar). På patienter med tendenser till drogmissbruk eller beroende skall Tramadol 2care4 enbart administreras under kortare perioder och noggrann medicinsk övervakning.

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

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

#### *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 %     |

### **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.

### **Natrium**

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

## **Interaktioner**

Tramadol 2care4 skall inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 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 som med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med Tramadol 2care4.

Samtidig administrering av Tramadol 2care4 och andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt Biverkningar).

Samtidig användning av Tramadol 2care4 och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten.

Dosering av Tramadol 2care4 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 administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan reducera den smärtlindrande effekten och korta ned durationstiden.

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

Försiktighet bör iakttagas vid samtidig behandling med tramadol och kumarinderivat (t.ex. warfarin) pga rapporter om förhöjt INR med större blödning och ekkymos hos vissa patienter.

Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4 t.ex. ketokonazol och erytromycin skulle kunna hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering), liksom förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte utretts (se avsnitt Biverkningar).

I ett begränsat antal 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.

## Graviditet

Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade påverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Teratogena effekter sågs inte. Tramadol passerar över placentan. 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. Tramadol kan ge upphov till förändringar i andningsfrekvensen hos nyfödda. Dessa är vanligen inte kliniskt relevanta. Kronisk användning under graviditet kan leda till neonatala abstinenssymtom.

## Amning

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

## Fertilitet

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

## Trafik

Även vid normal dosering kan Tramadol 2care4 ge upphov till sömnhet och yrsel, varför reaktionsförmågan kan försämrats. Detta bör beaktas vid t ex bilkörning och hantering av maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol.

## Biverkningar

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

Frekvensen på biverkningarna klassificeras enligt följande:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).
- Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

### **Immunsystemet**

*Sällsynta:* allergiska reaktioner (t ex andnöd, bronkospasmer, väsljud, angioneurotiskt ödem inklusive svullnad av munhåla, svalg och larynx) och anafylaktisk chock.

### **Metabolism och nutrition:**

*Sällsynta:* aptitförändringar

*Ingen känd frekvens:* hypoglykemi

### **Psykiska störningar:**

*Sällsynta:* hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium, oro och mardrömmar.

Psykiska biverkningar kan förekomma efter administrering av Tramadol 2care4. 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, 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, ångslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och gastrointestinala rubbningar. Andra symptom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadol-behandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symptom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).

### **Centrala och perifera nervsystemet:**

*Mycket vanliga:* yrsel

*Vanliga:* huvudvärk, dåsighet

*Sällsynta:* talstörningar, parestesier, tremor, epileptiska kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination och synkope. Kramper inträffade huvudsakligen efter höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt Varningar och försiktighet samt 4.5).

*Ingen känd frekvens:* serotonergt syndrom

**Ögon:**

*Sällsynta:* mios, dimsyn, mydriasis

**Hjärtat:**

*Mindre vanliga:* kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning.

*Sällsynta:* bradykardi

**Blodkärl:**

*Mindre vanliga:* kardiovaskulära 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:**

*Sällsynta:* andningsdepression, dyspné.

*Ingen känd frekvens:* hicka

Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt Interaktioner) finns risk för andningsdepression.

Förrädd astma har rapporterats, men ett orsakssamband har inte fastställts.

**Magtarmkanalen:**

*Mycket vanliga:* illamående

*Vanliga:* kräkningar, förstoppning, muntorrhet

*Mindre vanliga:* kväljningar, gastrointestinal obehag (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:**

*Vanliga:* hyperhidros

*Mindre vanliga:* hudreaktioner (t ex klåda, hudutslag och nässelutslag)

**Muskuloskeletala systemet och bindväv:**

*Sällsynta:* motorisk svaghet

**Njurar och urinvägar:**

*Sällsynta:* blåstömningsrubbningar (dysuri och urinretention).

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

*Vanliga:* trötthet

**Undersökningar:**

*Sällsynta:* förhöjt blodtryck

### *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](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

### *Symtom*

I princip kan vid tramadol-förgiftning liknande symtom som för andra centralverkande analgetiska medel (opioider) förväntas. Bland dessa i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, medvetanderubbningar/koma, konvulsioner och andningsbesvär/ andningsstillestånd.

Serotonergt syndrom har också rapporterats.

### *Behandling*

Akutåtgärder skall, beroende på symtomen, vidtas för att hålla fria luftvägar (aspiration!), upprätthålla andningen och cirkulationen. Magen skall tömmas genom kräkningar (om patienten är vid medvetande) eller ventrikelsköljning. Antidot mot andningsdepression är naloxon. Naloxon hade ingen effekt på konvulsioner vid djurförsök. I sådana fall skall diazepam ges intravenöst.

I fall av förgiftning med orala beredningar, rekommenderas magtömning med aktivt kol eller ventrikelsköljning endast inom 2 timmar efter intag av tramadol. Magtömning vid senare tillfälle kan vara lämpligt i fall av förgiftning med exceptionellt stora mängder eller vid intag av långsamt frisättande beredningsformer.

Tramadol elimineras i minimal omfattning ur serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart hemodialys eller hemofiltrering för avgiftning vid behandling av akut förgiftning av Tramadol 2care4.

## **Farmakodynamik**

Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren agonist till  $\mu$ -,  $\delta$ - och  $\kappa$ -opioidreceptorer med högre affinitet för  $\mu$ -receptorn. Andra mekanismer, som bidrar till den smärtlindrande effekten är inhibering av neuronalt återupptag av noradrenalin och förhöjning av serotoninfrisättning.

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol inom ett brett terapeutiskt fönster ingen andningshämmande effekt. Inte heller påverkas den gastrointestinala peristaltiken. Effekterna på det kardiovaskulära systemet tenderar att vara ringa. Tramadols potens uppges vara 1/10 (en tiondel) till 1/6 (en sjättedel) av morfins.

### *Pediatrisk population*

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 pediatrika patienter, från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter kirurgi (huvudsakligen bukkirurgi), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauma samt andra smärtsamma tillstånd som normalt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldos upp till 2 mg/kg eller upprepade 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 Dosering).

## Farmakokinetik

Över 90 % av Tramadol 2care4 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 %.

Maximal serumkoncentration uppnås efter 1-2 timmar ( $T_{max}$ ).

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ( $V_{d, \beta} = 203 + 40 l$ ) och en plasmaproteinbindning på omkring 20%.

Tramadol passerar över blod-hjärn-barriären och över placenta. Mycket små mängder av substansen och dess O-desmetylderivat påträffas i bröstmjolk (0,1 resp 0,02 av den givna dosen).

Halveringstiden för elimination är ungefär 6 timmar oberoende av administreringssätt. Hos patienter som är äldre än 75 år kan den förlängas med ca 40 %.

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 (6 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 ingår i tramadols metabolism kan påverka koncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit i plasma.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget fullständigt via njurarna. Den kumulativa utsöndringen via urinen utgör 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- och njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirrhos 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.

Kinetiken är linjär inom det terapeutiska doseringsområdet.

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

### ***Pediatrisk population***

Farmakokinetiken av tramadol och O-desmetyltramadol efter enkeldos eller upprepad oraldosering 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.

## **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 substansrelaterade förändringar. CNS-manifestationer uppstod bara efter höga doser, avsevärt över de terapeutiska: rastlöshet, ökad salivation, kramper och minskad viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser om 20 resp 10 mg/kg kroppsvikt och hundar rektala doser om 20 mg/kg kroppsvikt utan några reaktioner.

I råttor gav tramadol-doseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbingar och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar och honor påverkades inte. Hos kaniner erhöles toxiska effekter i honor från 125 mg/kg och uppåt samt skelettförändringar hos avkomman.

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

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

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

En kapsel innehåller tramadolhydroklorid 50 mg respektive 100 mg.

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### **50 mg:**

Mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat. Kapselhölje: Gelatin, brilliantblått FCF (E133), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).

#### **100 mg:**

Mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat. Kapselhölje: Gelatin, röd järnoxid (E172), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

5 år

### Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Kapsel, hård

**50 mg:** Storlek nr. 4, gulgrön hård kapsel med ett vitt till nästan vitt pulver

Diameter: 5 mm, längd: 14,0-16,0 mm

**100 mg:** Storlek nr. 2, ljusbrun-grå hård kapsel med ett vitt till nästan vitt pulver

Diameter: 6 mm, längd: 17,7-18,3 mm

## Förpackningsinformation

*Kapsel, hård 100 mg* Storlek nr. 2, ljusbrun-grå hård kapsel med ett vitt till nästan vitt pulver. Diameter: 6 mm, längd: 17,7-18,3 mm

100 kapsel/kapslar blister, 306:45, F, Övriga förskrivare: tandläkare

*Kapsel, hård 50 mg* Storlek nr. 4, gul grön hård kapsel med ett vitt till nästan vitt pulver Diameter: 5 mm, längd: 14,0-16,0 mm