FASS

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

# 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Hexal 50 mg kapslar, hårda
Tramadol Hexal 100 mg kapslar, hårda

# 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller tramadolhydroklorid 50 mg respektive 100 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

# 3 LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

50 mg: kapsel, hård, vit, märkt GZ 50 och GEA
100 mg: kapsel, hård, vit, märkt HB 100 och GEA

# 4 KLINISKA UPPGIFTER

## 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

## 4.2 Dosering och administreringssätt

## 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 Hexal kapslar administreras på följande sätt:

*Vuxna och barn över 12 år*

1-2 kapslar (50 - 100 mg) 3-4 gånger dagligen. Vid akut smärta är begynnelsedosen 100 mg oftast nödvändig. Vid kronisk smärta rekommenderas en begynnelsedos på 50 mg (1 kapsel).

Tramadol Hexal 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 Hexal kapslar är inte lämpligt för barn under 12 år.

*Äldre*

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.

*Nedsatt njur- och/eller leverfunktion*

Hos patienter med njur- och/eller leverinsufficiens är eliminationen av tramadol fördröjd. I dessa fall kan dosintervallet behöva förlängas beroende på patientens behov. Tramadol Hexal rekommenderas ej till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

### Administreringssätt

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

## 4.3 Kontraindikationer

Tramadol Hexal är kontraindicerat

- vid känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- 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 4.5),
- hos patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling,
- för användning vid narkotikaavvänjning.

## 4.4 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.

## Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som får tramadol i kombination med andra serotonerga medel eller tramadol ensamt (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).
Om samtidig behandling med andra serotonerga medel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt under behandlingsinsättning och vid dosökningar.
Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.
Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad. Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring.

## Sömnrelaterade andningsstörningar

Andningsdepression är den primära risken för opioidöverdosering (se avsnitt 4.9). Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelated hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Opioider kan också förvärra befintlig sömnapné (se avsnitt 4.8). Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

## Risker vid samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel

Samtidig användning av Tramadol Hexal och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel kan medföra sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel vara förbehållen patienter för vilka alternativ behandling inte är möjlig. Om ett beslut tas att förskriva Tramadol Hexal tillsammans med sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingslängden ska vara så kort som möjlig.
Patienterna ska följas noggrant för signaler och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om tramadoldoserna överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg). Dessutom kan tramadol öka risken för kramper hos patienter, som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med epilepsi eller patienter med krampbenägenhet skall endast i undantagsfall behandlas med Tramadol Hexal.

## 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 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

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.

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 4.8). På patienter med tendenser till drogmissbruk eller beroende Tramadol Hexal 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.

### Natrium

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Samtidig administrering av Tramadol Hexal och andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentiera effekterna på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8).

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel:
Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-dämpande effekt. Dosen och behandlingslängden vid samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

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 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin kan leda till serotoninsyndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Försiktighet bör iaktagas 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 4.8).

I ett begränsat antal pre- och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT3 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 sågs inte. Tramadol passerar över placenta. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos

människa är otillräckliga. Tramadol Hexal 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 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 marknadsföring tyder inte på att tramadol har någon påverkan på fertiliteten. Djurstudier visade ingen påverkan av tramadol på fertiliteten.

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

Även vid normal dosering kan Tramadol Hexal ge upphov till sömnighet och yrsel, varför reaktionsförmågan kan försämras.

Detta bör beaktas vid t ex bilkörning och hantering av maskiner. Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa droger, särskilt alkohol.

## 4.8 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 | (≥1/10) |
| Vanliga | (≥1/100, <1/10) |
| Mindre vanliga | (≥1/1 000, <1/100) |
| Sällsynta | (≥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 l arynx) 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 Hexal. 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 oc h 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 symptom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symptom (t ex konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).

*Centrala och perifera nervsystemet:*

| | |
|---|---|
| *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 4.4 samt 4.5). |
| *Ingen känd frekvens:* | |

| | |
|---|---|
| | sömnapnésyndrom, serotonergt syndrom |
| *Ögon:* | |
| *Sällsynta:* | mios, dimsyn, mydriasis |
| *Hjärtat:* | |
| *Mindre vanliga:* | kardiovaskulära effekter (hjärtklappning, takykardi). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös admin istrering och på patienter som utsätts för fysisk belastning. |
| *Sällsynta:* | bradykardi |
| *Blodkärl:* | |
| *Mindre vanliga:* | kardiovaskulära effekter (postura l hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa effekter uppträder särskilt i samband med intravenös administrering oc h på patienter som utsätts för fysisk belastning. |
| *Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:* | |
| *Sällsynta:* | andningsdepression, dyspné. |
| *Ingen känd frekvens:* | hicka |

Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5) finns risk för andningsdepression.

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

| | |
|---|---|
| *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. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

## 4.9 Överdosering

*Symtom*
I princip kan vid tramadolförgiftning 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 Hexal.

# 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga opioider, ATC-kod: N02AX02

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 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 pediatriska patienter, från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter kirurgi (huvudsakligen bukkirurgi), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauma samt andra smärtsamma tillstånd som normalt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldos upp till 2 mg/kg eller upprepad dosering upp till 8 mg/kg per dygn (till maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre jämfört med placebo, och bättre eller jämförbar med paracetamol, nalbufin, petidin eller lågdos morfin. De

genomförda studierna konfirmerar effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatriska patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Över 90 % av Tramadol Hexal 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 bröstmjölk (0,1 resp 0,02 av den givna dosen).

Halveringstiden för elimination är ungefär sex 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 (sex friska frivilliga

försökspersoner) ligger på 7,9 timmar (inom området 5,4-9,6 timmar) och är ungefär densamma som för tramadol.

Hämning av isoenzymerna CYP3A4 och/eller CYP2D6 som medverkar i metabolismen av tramadol, kan påverka plasmakoncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit.

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 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

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 råtta gav tramadoldoseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbningar och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar och honor påverkades inte. Hos kaniner erhölls 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 tumör förekomsten. 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

Potatisstärkelse, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, povidon, makrogol 6000, kalciumvätefosfatdihydrat, natriumstearylfumarat, gelatin, titandioxid (E171). Kapselskrift: shellack, titandioxid (E171), indigokarmin (E132) propylenglykol, ammoniak.

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

5 år.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° C.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/A1-Blister:
50 mg: 20, 50x1 och 100 kapslar
100 mg: 10, 30, 50x1 och 100 kapslar

Polyetenburk: 250 kapslar (endast för dosdispensering)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.
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

Tramadol Hexal 50 mg: 13465,
Tramadol Hexal 100 mg: 13466

# 9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1997-12-12
Förnyat godkännande: 2007-12-12

# 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-02