FASS

Nobligan® retard

Grunenthal Sweden

Depottablett 200 mg

(rund (Ø 10,2 mm), svagt brun-orange, bikonvex och filmdragerad, märkt med en understruken omega (Ω) på ena sidan och T3 på den andra)

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

Analgetikum

Aktiv substans:

Tramadol

ATC-kod:

N02AX02

Läkemedel från Grunenthal Sweden omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Nobligan® retard depottablett 100 mg och 200 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-26.

Indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

Kontraindikationer

Nobligan retard är kontraindicerat

- vid känd överkänslighet mot tramadol eller någon av övriga ingredienser,
- 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,
- hos patienter med epilepsi som ej är väl kontrollerad med behandling,
- för användning vid narkotikaavvänjning.

Dosering

Dosering

Dosen skall anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos den enskilda patienten.
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 Nobligan retard administreras på följande sätt:

Vuxna och barn över 12 år
Vanlig startdos är 50 - 100 mg tramadolhydroklorid två gånger

dagligen, morgon och kväll. Om smärtlindringen är otillräcklig kan dosen ökas till 200 mg tramadolhydroklorid två gånger dagligen (se avsnitt Farmakodynamik).

Nobligan retard får under inga förhållanden användas under längre tid än absolut nödvändigt. Om det mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändigt med långtidsbehandling med Nobligan retard 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
Nobligan retard är inte lämpligt för barn under 12 år.

Äldre personer
Vanligen behövs ingen anpassning av dosen för patienter upp till 75 år utan kliniskt fastställd nedsatt lever- eller njurfunktion. Hos äldre personer över 75 år kan eliminationstiden vara förlängd. Därför skall doseringsintervallen, om så erfordras, utökas i enlighet med patientens behov.

Patienter med nedsatt njurfunktion/dialys och leverinsufficiens
För patienter med nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens kan eliminationen förlängas. För dessa patienter bör, om så erfordras, en förlängning av doseringsintervallen övervägas noga i enlighet med patienternas behov.

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

Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas hela - oberoende av måltider - med tillräcklig mängd vätska och får inte delas eller tuggas.

Varningar och försiktighet

Nobligan retard ska endast användas med särskild försiktighet 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.

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

Samtidig användning av Nobligan retard 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 Nobligan retard samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos av Nobligan retard användas och den samtidiga 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 Interaktion er).

Försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter med andningsdepression, samt vid samtidig administrering av CNS

-depressiva läkemedel (se Interaktioner), eller om den rekommenderade dosen kraftigt överskrids (se Överdosering), då risken för andningsdepression inte kan uteslutas i dessa situationer.

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.

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 tramadolhydroklorid öka risken för kramper hos patienter, som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se Interaktioner). Patienter med epilepsi eller patienter med krampbenägenhet skall endast i undantagsfall behandlas med Nobligan retard.

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 Överdosering).
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.

Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. På patienter med tendenser till drogmissbruk eller beroende skall Nobligan retard 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.

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

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.

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.

Interaktioner

Nobligan retard 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 Nobligan retard.

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

Samtidig användning av Nobligan retard 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 Nobligan retard 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 -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 serotonergt 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 Biverkningar).

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.

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. NOBLIGAN RETARD 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.

Trafik

Även vid normal dosering kan NOBLIGAN RETARD ge upphov till sömnighet och yrsel, varför reaktionsförmågan kan försämras. Detta bör beaktas vid t ex bilkörning och handhavande 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.

Frekvenser definieras som:	
Mycket vanliga:	≥1/10
Vanliga:	≥ 1/100, <1/10
Mindre vanliga:	≥1/1000, <1/100
Sällsynta:	≥1/10 000, <1/1000
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.

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

Undersökningar
Sällsynta: förhöjt blodtryck

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.

Centrala och perifera nervsystemet:
Mycket vanliga: yrsel
Vanliga: huvudvärk, dåsighet
Sällsynta: parestesier, tremor, kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, onormal koordination, synkope, talsvårigheter.
Ingen känd frekvens: Serotonergt syndrom
Kramper inträffade huvudsakligen efter höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som sänker kramptröskeln (se Varningar och försiktighet samt Interaktioner).

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 Nobligan retard. 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, 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).

Ögon:
Sällsynta: mios, dimsyn, mydriasis

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Sällsynta: andningsdepression, dyspné.
Om rekommenderade doser väsentligen överskrids och andra centraldämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt Interaktioner) finns risk för andningsdepression.
Förvärrad astma har rapporterats, men ett orsakssamband har inte fastställts.
Ingen känd frekvens: Hicka

Magtarmkanalen
Mycket vanliga: illamående
Vanliga: förstoppning, muntorrhet, kräkningar
Mindre vanliga: kväljningar, gastrointestinalt obehag (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré.

Hud och subkutan vävnad:
Vanliga: hyperhidros
Mindre vanliga: hudreaktioner (t ex klåda, hudutslag och nässelutslag)

Muskuloskeletala systemet:
Sällsynta: motorisk svaghet

Lever- och gallvägar:
Enstaka fall av leverenzymstegring i blod har rapporterats i samband med behandling med tramadol.

Njurar och urinvägar:
Sällsynta: blåstömningsrubbningar (dysuri och urinretention).

Allmänna symtom:
Vanliga: trötthet.

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 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. Antidot mot andningsdepression är naloxon. Naloxon hade ingen effekt på konvulsioner vid djurförsök. 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 tidpunkt kan vara till nytta vid förgiftning med avsevärda stora kvantiteter eller med depotformuleringar.

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 Nobligan retard.

Farmakodynamik

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 gastrointestinala peristaltiken. Effekterna på det kardiovaskulära systemet tenderar att vara ringa. Tramadols potens uppges vara 1/10 till 1/6 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

Över 90 % av Nobligan retard absorberas efter peroral administrering. Den absoluta biotillgängligheten ligger på omkring 70 %, och är oberoende av samtidigt intag av föda. Skillnaden mellan absorberat och tillgängligt icke-metaboliserat tramadol beror antagligen på den låga första passage-effekten. Efter oral administrering är första passage-effekten maximalt 30 %.

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

Efter administrering av Nobligan retard 100 mg uppnås maximala plasmakoncentrationer på 141±40 ng/ml efter 4,9 timmar; efter administrering av Nobligan retard 200 mg uppnås maximala plasmakoncentrationer på 260±62 ng/ml efter 4,8 timmar.

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 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- eller 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 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 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 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

Aktiv substans: tramadolhydroklorid

Nobligan retard 100 mg depottabletter
1 depottablett innehåller 100 mg tramadolhydroklorid

Nobligan retard 200 mg depottabletter
1 depottablett innehåller 200 mg tramadolhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 2,5 mg laktosmonohydrat (se Varningar och försiktighet).

Förteckning över hjälpämnen

Nobligan retard 100 mg depottabletter
Tablettkärna:

- mikrokristallin cellulosa
- hypromellos 100 000 mPa
- magnesiumstearat
- kolloidal vattenfri kisel

Filmdragering:

- hypromellos 6mPa
- laktosmonohydrat
- makrogol 6000
- propenglykol
- talk
- titandioxid (E171).

Nobligan retard 200 mg depottabletter
Tablettkärna:

- mikrokristallin cellulosa
- hypromellos 100 000 mPa
- magnesiumstearat
- kolloidal vattenfri kisel

Filmdragering:

- hypromellos 6mPa
- laktosmonohydrat
- makrogol 6000
- propenglykol
- talk
- titandioxid (E171)
- kinolingult (E 104)
- röd järnoxid (E172)
- brun järnoxid (E 172).

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Nobligan retard 100 mg/200 mg depottabletter
5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsbetingelser.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett
Depottabletterna är runda, bikonvexa och filmdragerade, märkta med tillverkarens logotyp på den ena sidan.
100 mg depottablett: vit, märkt T1 på den andra sidan
200 mg depottablett: svagt brun-orange, märkt T3 på den andra sidan

Förpackningsinformation

Depottablett 100 mg (rund (Ø 10,2 mm), vit, bikonvex och märkt med en understruken omega (Ω) på ena sidan och T1 på den andra)
100 styck blister, 185:31, F, Övriga förskrivare: tandläkare
20 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
500 styck endast för dosdisp. (endast för dosdispensering) (fri

prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 200 mg (rund (Ø 10,2 mm), svagt brun-orange, bikonvex och filmdragerad, märkt med en understruken omega (Ω) på ena sidan och T3 på den andra)
100 styck blister, 293:98, F, Övriga förskrivare: tandläkare
20 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*