

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Nobligan 100 mg/ml orala droppar, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller tramadolhydroklorid 100 mg.

I droppbehållare:	100 mg motsvarar 40 droppar
I en flaska med doseringspump:	100 mg motsvarar 8 tryck på pumpen

Hjälpämnen med känd effekt: 0,5 ml lösning innehåller 100 mg sackaros och 0,5 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

Detta läkemedel innehåller 15 mg propylenglykol per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Orala droppar, lösning

Klar, något viskös, färglös eller svagt gul lösning med smak av anis och pepparmint.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttlig till svår smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

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.

Nobligan orala droppar 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.

Orala droppar i droppbehållare:

Innehåll av tramadolhydroklorid i dropparna:

Antal droppar	Mängd tramadolhydroklorid
1 droppe	2,5 mg
5 droppar	12,5 mg
10 droppar	25 mg
15 droppar	37,5 mg
20 droppar	50 mg
25 droppar	62,5 mg
30 droppar	75 mg
35 droppar	87,5 mg
40 droppar	100 mg

Orala droppar i flaska med doseringspump:

Orala droppar tillhandahålls antingen som en droppbehållare och som en flaska med doseringspump.

Vänligen notera att ett tryck på pumpen **inte** motsvarar en droppe från droppbehållaren. Se tabellen nedan:

Antal tryck på pumpen	Mängd tramadolhydroklorid	Motsvarande antal droppar
1 tryck	12,5 mg	5 droppar
2 tryck	25 mg	10 droppar
3 tryck	37,5 mg	15 droppar
4 tryck	50 mg	20 droppar
5 tryck	62,5 mg	25 droppar
6 tryck	75 mg	30 droppar
7 tryck	87,5 mg	35 droppar
8 tryck	100 mg	40 droppar

Såvida inte annat föreskrivs skall Nobligan orala droppar administreras på följande sätt:

Vuxna och barn över 12 år: 50 eller 100 mg vilket motsvarar 20-40 droppar (Nobligan droppflaska) alternativt 4-8 pumpryckningar (Nobligan flaska med doseringspump) 3-4 gånger dagligen.

Vid akut smärta är begynnelsesdos 100 mg oftast nödvändig. Vid kronisk smärta rekommenderas en begynnelsesdos på 50 mg (se avsnitt 5.1).

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. Nobligan retard depottabletter rekommenderas ej till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och/eller leverinsufficiens.

Administreringsätt

Dropparna kan tas oberoende av måltider med lite vätska eller på en bit socker.

4.3 Kontraindikationer

Nobligan 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.

Samtidig användning av Nobligan 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 samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos av Nobligan 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 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 kramppenägenhet skall endast i undantagsfall behandlas med Nobligan.

Tramadol har beroendeframkallande egenskaper. Vid långvarig användning kan tolerans, psykiskt och fysiskt beroende utvecklas. 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 skall Nobligan 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 orala droppar innehåller sackaros. Patienter med sällsynta ärftlighetsproblem som fruktosintolerans, glukos-galaktos malabsorption eller sukras-isomaltasinsufficiens ska inte ta detta läkemedel.

Nobligan orala droppar innehåller makrogolglycerolhydroxistearat, ett derivat av ricinolja, som kan orsaka magproblem och diarré.

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.

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

Nobligan 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 Nobligan.

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

Samtidig användning av Nobligan 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 och duration av 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 krampröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) orsakar kramper.

Serotonergt syndrom har rapporterats vid behandling med tramadol i kombination med serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva och mirtazapin. Tecken på serotonergt syndrom kan vara:

- Spontan klonus.
- Inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores.
- Tremor och hyperreflexi.
- Hypertoni, kroppstemperatur >38°C och inducerbar eller okulär klonus.

Utsättning av serotonergt läkemedel leder vanligtvis till snabb förbättring. Behandling beror på typ och svårighetsgrad av symtomen.

Försiktighet bör iakttas 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 placentan. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga. Noblign 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 bröstmjölken. 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 Nobligan 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.

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 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 Nobligan. 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 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).

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

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

Förrädd astma har rapporterats, men ett orsaks samband har inte fastställts.

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: kräkningar, förstoppning, muntorrhet

Mindre vanliga: kväljningar, gastrointestinalt obehag (tryckkänsla i magen, uppsvälldhet), diarré

Lever och gallvägar:

Enstaka fall av leverenzymstegring 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: blåstömningsrubbingar (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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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.

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 Nobligan.

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 morfinets.

Pediatrik population

Effekter av enteral och parenteral administrering av tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2000 pediatrika patienter, från nyfödda till 17 års ålder. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier

inkluderade smärta efter kirurgi (huvudsakligen bukkirurgi), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauma samt andra smärtsamma tillstånd som normalt kräver smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldos upp till 2 mg/kg eller upprepad dosering upp till 8 mg/kg per dygn (till maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre jämfört med placebo, och bättre eller jämförbar med paracetamol, nalbufin, petidin eller lågdos morfin. De genomförda studierna konfirmerar effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatrika patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Över 90% av Nobligan 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 plasmakoncentration uppnås 1-2 timmar efter peroral administrering.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ($V_d \beta = 203 \pm 40$ 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 administrerings sätt. 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 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 $13,3 \pm 4,9$ timmar (tramadol) och $18,5 \pm 9,4$ timmar (O-desmetyltramadol), i ett extremfall 22,3 resp 36 timmar, observerats. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance < 5 ml/min) var värdena $11 \pm 3,2$ timmar och $16,9 \pm 3$ 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.

Pediatrik 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.

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 råttor gav tramadoldoseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbnings 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).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kaliumsorbat, glycerol, propylenglykol, sackaros, natriumcyklammat, sackarinnatrium, makrogolglycerolhydroxistearat, vatten. *Smakämnen*: Anis, pepparmint.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Dropplaska: 4 år.

Flaska med doseringspump: 4 år.

Efter första öppning: 12 månader

Flaskan ska hållas tätt sluten.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Se punkt 6.3 för förvaringsanvisningar efter första öppning.
Inga särskilda förvaringsanvisningar för oöppnad flaska.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml droppflaska (glasflaska med droppanordning i plast).
96 ml flaska med doseringspump (glasflaska med doseringspump i plast).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH, 52099 Aachen, Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14305

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1998-11-20
Förnyat godkännande: 2008-01-19

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-02-08