

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tramadol HEXAL 50 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tramadolhydroklorid 50 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Tramadol Hexal er en hvit kapsel som er merket GEA og GZ 50.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Moderate smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør justeres i forhold til graden av smerter og følsomheten hos den enkelte pasient. Generelt bør man velge laveste effektive analgetiske dose.

Dersom ikke annet er forskrevet, skal Tramadol Hexal kapsler administreres på følgende måte:

Voksne og barn over 12 år

50 mg (1 kapsel) 3 ganger daglig. Kan ved behov økes til 100 mg (2 kapsler) 4 ganger daglig. Ved akutt smerte er startdosen 100 mg oftest nødvendig.

Barn under 12 år

Tramadol Hexal kapsler skal ikke brukes av barn under 12 år.

Eldre

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos pasienter opp til 75 år uten klinisk manifestert lever- eller nyreinsuffisiens. Hos eldre personer over 75 år kan eliminasjonen forlenges. Om nødvendig skal derfor doseringsintervallet økes i henhold til pasientens behov.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Hos pasienter med nyre- og/eller leverinsuffisiens er eliminasjonen av tramadol forsinket. Hos disse pasientene bør en økning av doseringsintervallet vurderes nøye i henhold til pasientens behov.

Ved alvorlig nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon anbefales ikke Tramadol Hexal kapsler (se også pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Kapslene skal svelges hele med tilstrekkelig mengde væske. Kapslene kan tas med eller uten mat.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Tramadol Hexal skal legen og pasienten bli enige om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, samt en plan for å avslutte behandlingen, i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Under behandling skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for videre behandling, vurdere seponering og å justere dosen om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med tramadol, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Varighet av behandlingen

Tramadol skal ikke under noen omstendighet administreres over lengre tid enn absolutt nødvendig. Hvis langtids smertebehandling med tramadol er nødvendig med tanke på sykdommens natur og alvorlighetsgrad, bør nøye og regelmessig oppfølging utføres (om nødvendig med opphold i behandlingen), for å fastslå om og i hvilken utstrekning videre behandling er nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Tramadol er kontraindisert

- ved overfølsomhet ovenfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- ved akutt forgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka
- til pasienter som får monaminoksydasehemmere (MAO), eller som har tatt slike i løpet av de siste 14 dagene
- hos pasienter med epilepsi som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved behandling
- til bruk i forbindelse med narkotika-avvenning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Man skal utvise spesiell forsiktighet ved behandling av pasienter som er avhengige av opioider, pasienter med kranieskader, pasienter som er i sjokktilstand eller som av ukjente årsaker har nedsatt bevissthet, pasienter med forstyrrelser i åndedrettssenteret eller åndedrettsfunksjonen og ved tilstander med forhøyet intrakranielt trykk.

Produktet skal brukes med forsiktighet hos pasienter som er følsomme for opiater.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, har blitt rapportert hos pasienter som har fått tramadol i kombinasjon med andre serotonerge midler eller tramadol alene (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk berettiget, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt under behandlingsstart og doseregulering.

Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere endret mental status, autonom ustabilitet, nevrologiske avvik og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis det er mistanke om serotonergt syndrom bør en dosereduksjon eller seponering av behandling vurderes avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad. Seponering av serotonerge midler medfører vanligvis rask bedring.

Respirasjonsdepresjon

Hovedrisiko ved opioidoverdosering er respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.9).

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Opioider kan også forverre eksisterende søvnapné (se pkt.4.8). Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Tramadol Hexal og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Tramadol Hexal blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Kramper er rapportert ved terapeutiske doser. Risikoen øker ved doser over den anbefalte maksimale døgndosen (400 mg). Tramadol kan også øke risikoen for kramper hos pasienter som tar andre krampetersknedsettende medisiner (se pkt. 4.5). Pasienter med epilepsi eller med risiko for krampeanfall bør kun unntaksvis behandles med Tramadol Hexal.

Binyreinsuffisiens

Smertestillende midler med opiater kan noen ganger forårsake reversibel binyreinsuffisiens som krever overvåkning og erstatningsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på akutt eller kronisk binyreinsuffisiens kan inkludere f.eks. kraftige magesmerter, kvalme og oppkast, lavt blodtrykk, ekstrem utmattelse, redusert appetitt og vekttap.

Metabolisering via CYP2D6

Tramadol metaboliseres via leverenzymet CYP2D6. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet vil man ikke oppnå tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimater tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot har ultrarask legemiddelmetabolisme er det økt risiko for å få bivirkninger forbundet med opioidtoksisitet, selv ved vanlige doser.

Vanlige symptomer på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, overfladisk pust, små pupiller, kvalme, oppkast, konstipasjon og manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan dette omfatte symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon, som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatalt.

Den estimerte forekomsten av ultrarask legemiddelmetabolisme i ulike befolkningsgrupper er oppsummert nedenfor:

<i>Populasjon</i>	<i>Forekomst i %</i>
Afrikansk/etiopisk	29 %
Afrikansk-amerikansk	3,4 % til 6,5 %
Asiatisk	1,2% til 2 %
Kaukasisk	3,6% til 6,5 %
Gresk	6,0 %
Ungarsk	1,9 %
Nordeuropeisk	1% til 2 %

Postoperativ bruk hos barn

I publisert litteratur er det rapportert at tramadol gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapné syndrom, har ført til sjeldne, men livstruende

uønskede hendelser. Stor forsiktighet bør utvises ved administrering av tramadol til barn for postoperativ smertelindring, og bør følges opp nøye med hensyn på symptomer på opioidtoksisitet, inkludert respirasjonsdepresjon.

Barn med nedsatt lungefunksjon

Tramadol anbefales ikke til bruk hos barn med nedsatt lungefunksjon, inkludert ved neuromuskulære lidelser, alvorlige hjerte- eller lungelidelser, infeksjoner i de øvre luftveiene eller i lungene, multiple traumer eller omfattende kirurgiske inngrep. Disse faktorene kan forverre symptomene på opioidtoksisitet.

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykisk avhengighet, og problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikle seg ved gjentatt administrasjon av opioider som Tramadol Hexal. Gjentatt bruk av Tramadol Hexal kan føre til problematisk opioidbruk (OUD). En høyere dose og lengere varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av Tramadol Hexal kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetslidelser).

Ved bruk på pasienter med tendenser til rusmisbruk eller avhengighet skal Tramadol Hexal kun administreres i kortere perioder og under nøye medisinsk kontroll.

Før oppstart av behandling med Tramadol Hexal og under behandlingen skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risikoene og tegnene på problematisk opioidbruk. Dersom disse tegnene oppstår skal pasientene rådes til å kontakte legen.

Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med tramadol bør dosen gradvis trappes ned for å unngå abstinenssymptomer.

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette inkluderer gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på OUD.

Tramadol er ikke egnet som erstatningsmiddel for opioidavhengige pasienter. Selv om tramadol er en opioidagonist kan preparatet ikke hemme morfinabstinens.

Dette legemidlet inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tramadol Hexal skal ikke kombineres med MAO-hemmere.

Hos pasienter behandlet med MAO-hemmere 14 dager før bruk av petidin er det sett livstruende interaksjonseffekter på sentralnervesystemet (CNS), respirasjonssystemet og den kardiovaskulære funksjonen. Den samme interaksjonen med MAO-hemmere kan ikke utelukkes ved behandling med Tramadol Hexal.

Samtidig administrering av Tramadol Hexal og andre sentralt virkende legemidler, inklusive alkohol, kan potensere effektene på CNS (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av Tramadol Hexal med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, betydelig sedasjon, koma eller død.

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Resultatene fra farmakokinetiske studier har hittil vist, at samtidig eller tidligere administrering av cimetidin (enzymhemmere) sannsynligvis ikke gir opphav til klinisk relevante interaksjoner. Samtidig eller tidligere administrering av karbamazepin (enzyminduserere) kan redusere den smertestillende effekten og forkorte virketiden.

Tramadol kan indusere kramper og øke risikoen for kramper forårsaket av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre legemidler som senker anfallsterskelen (som bupropion, mirtazapin, tetrahydrokannabinol).

Samtidig terapeutisk bruk av tramadol og serotonerge midler, som for eksempel selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), MAO-hemmere (se pkt. 4.3), trisykliske antidepressiva og mirtazapin kan forårsake serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4 og 4.8).

Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med tramadol og kumarin-derivater (f.eks. warfarin) på grunn av rapportering av økt INR med større blødninger og bloduttredelser hos enkelte pasienter.

Aktive substanser som inhiberer enzymet CYP3A4, som ketokonazol og erytromycin kan hemme metabolismen av tramadol (N-demetylering), og sannsynligvis også metabolismen av den aktive O-demetylerede metabolitten. Den kliniske effekten av en slik interaksjon er ikke studert (se pkt. 4.8).

I et begrenset antall studier ved pre- eller postoperative bruk av den antiemetiske 5-HT₃ antagonist ondansetron økte behovet for tramadol hos pasienter med postoperativ smerte.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier med tramadol viste ved svært høye doser effekter på organutvikling, bendannelse og neonatal mortalitet. Teratogene effekter er ikke sett. Tramadol går over placenten. Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Tramadol Hexal bør ikke brukes ved graviditet.

Tramadol administrert før eller under fødsel påvirker ikke livmorsammentrekingene. Hos nyfødte kan det medføre forandringer i respirasjonsfrekvensen. Disse forandringene er vanligvis ikke klinisk relevante. Kronisk bruk under svangerskapet kan føre til neonatale seponeringssymptomer.

Amming

Ca. 0,1 % av tramaldosen skilles ut i morsmelk hos mennesker. I den umiddelbare postpartumperioden tilsvarer dette en gjennomsnittlig mengde tramadol inntatt av spedbarn som ammes på 3 % av morens vektjusterte dose, ved orale daglige doser på inntil 400 mg. Av denne grunnen bør tramadol ikke brukes under amming, eller alternativt, bør amming stoppes under behandling med tramadol. Ved én enkelt dose av tramadol er avbrytelse av ammingen vanligvis ikke nødvendig.

Fertilitet

Dyrestudier og overvåking av tramadol etter markedsføring har ikke vist effekt på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tramadol Hexal kan også ved normal dosering føre til søvnighet og svimmelhet og kan derfor redusere reaksjonsevnen. Dette bør tas hensyn til ved f.eks. bilkjøring og betjening av maskiner. Dette gjelder spesielt i kombinasjon med andre psykotrope substanser, særlig alkohol.

4.8 Bivirkninger

Mest vanlige bivirkninger er kvalme og svimmelhet (over 10 %).

Bivirkningene er inndelt etter system-organklasse og etter følgende frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Allergiske reaksjoner (f.eks. dyspné, bronkospasmer, gispning, angionevrotisk ødem) og anafylaktisk sjokk.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne: Appetittforandringer.

Ikke kjent: Hypoglykemi.

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: Hallusinasjoner, forvirring, søvnforstyrrelser, delirium, angst og mareritt. Psykiske bivirkninger kan oppstå etter administrering av Tramadol Hexal og disse varierer individuelt i intensitet og natur (avhengig av personlighet og varighet av behandling). Disse inkluderer humørsvingninger (vanligvis oppstemthet, av og til dysfori), forandringer i aktivitetsnivå (vanligvis redusert, av og til økt) og forandringer i kognitiv og sensorisk evne (f.eks. besluttsomhet og persepsjonsforstyrrelser). Avhengighet kan forekomme.

Seponeringssymptomer tilsvarende som ved seponering av opiater kan forekomme: agitasjon, angst, nervøsitet, søvnløshet, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale symptomer. Andre symptomer som er sett veldig sjelden ved seponering av tramadol omfatter: panikkanfall, alvorlig angst, hallusinasjoner, parestesier, tinnitus og uvanlige CNS-symptomer (f.eks. forvirring, vrangforestillinger, tap av personlighetsbevissthet, persepsjonsforstyrrelser, paranoia).

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Svimmelhet.

Vanlige: Hodepine, søvnighet.

Sjeldne: Parestesi, tremor, epileptiske anfall, ufrivillige muskelkontraksjoner, unormal koordinasjon, synkope, taleforstyrrelser.

Epileptiforme anfall oppstod hovedsakelig etter administrering av høye doser av tramadol eller etter samtidig behandling med legemidler som kan senke krampeterskelen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ikke kjent: Søvnapné syndrom, serotonergt syndrom.

Øyesykdommer

Sjeldne: Miosis, tåkesyn, myadrisis.

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Kardiovaskulær regulering (palpitasjon, takykardi). Disse bivirkninger kan oppstå særlig ved intravenøs administrering og hos pasienter som er fysisk stresset.

Sjeldne: Bradykardi.

Karsykdommer

Mindre vanlige: Kardiovaskulær regulering (postural hypotensjon eller kardiovaskulær kollaps). Disse bivirkningene kan oppstå særlig ved intravenøs administrering og hos pasienter som er fysisk stresset.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: Respirasjonsdepresjon, dyspné.

Hvis den anbefalte dosen overskrides i betydelig grad og andre sentralberoligende stoffer administreres samtidig (se pkt. 4.5) kan respirasjonsdepresjon oppstå.

Ikke kjent: Hikke.

Forverring av astma har vært rapportert, selv om årsakssammenhengen ikke er klarlagt.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme.

Vanlige: Forstoppelse, munntørrhet, oppkast.

Mindre vanlige: Brekninger; gastrointestinal irritasjon (en følelse av trykk i magen, oppblåsthet), diaré.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: I noen få enkelte tilfeller er det rapportert en økning i leverenzymverdier i nær tilknytning til terapeutisk bruk av tramadol.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Svette.

Mindre vanlige: Hudreaksjoner (f.eks. pruritus, utslett, urtikaria).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: Motorisk svakhet.

Sykdommer i nyre og urinveier

Sjeldne: Blæretømmingsforstyrrelser (vanskelighet med å late vannet, dysuri, urinretensjon).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Tretthet.

Undersøkelser

Sjelden: Økt blodtrykk.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Tramadol Hexal kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Ved intoksikasjon med tramadol kan man i prinsipp forvente samme symptomer som ved intoksikasjon med andre sentralvirkende analgetiske midler (opioider). Disse bivirkningene omfatter særlig myosis, oppkast, kardiovaskulær kollaps, bevissthetsforstyrrelser/koma, konvulsjoner og respirasjonsdepresjon/respirasjonslammelse. Serotonergt syndrom har også blitt rapportert.

Behandling

Akutt behandling skal, avhengig av symptomene, foretas for å holde luftveiene åpne (aspirasjon), opprettholde respirasjonen og sirkulasjonen. Aktivt kull eller ventrikkelskylling er kun anbefalt innen 2 timer etter inntak av tramadol. Ved forgiftning med svært store mengder tramadol eller tramadol depottabletter kan slik behandling være nyttig også på et senere tidspunkt. Antidot mot respirasjonsdepresjon er nalokson. Ved dyreforsøk hadde nalokson ingen effekt på konvulsjoner. I slike tilfeller skal diazepam gis intravenøst.

Ved hemodialyse eller hemofiltrering elimineres tramadol i minimalt omfang fra serum. Det er derfor ikke tilstrekkelig med bare hemodialyse eller hemofiltrering ved behandling av akutt forgiftning med Tramadol Hexal.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, ATC-kode: NO2A X02.

Virkningsmekanisme

Tramadol er en ikke-selektiv agonist på my-, delta- og kappa-opioidreseptorer med en høyere affinitet til myreseptorer. Andre mekanismer som kan medvirke til den analgetiske effekt er inhibering av gjenopptak av noradrenalin og stimulering av serotoninfrigjøring.

Farmakodynamiske effekter

Analgetiske, sederende. Tramadol har en hostedempende effekt. I motsetning til morfin har analgetiske doser av tramadol over et vidt spekter ingen respirasjonsnedsettende effekt. Den gastrointestinale motilitet blir også mindre påvirket. Påvirkning på det kardiovaskulære systemet er ubetydelig. Tramadols potens er rapportert å være fra 1/10 til 1/6 av morfins potens.

Pediatrik populasjon

Effekten av enteral og parenteral administrasjon av tramadol er undersøkt i kliniske studier som omfattet mer enn 2000 pediatriske pasienter fra nyfødte til 17 års alder. Indikasjonene for smertebehandling undersøkt i disse studiene omfattet smerter etter operasjon (primært abdominale operasjoner), etter kirurgisk tanntrekking, smerter ved frakturer, forbrenning og traumer samt andre smertefulle tilstander som normalt krever analgetisk behandling i minst 7 dager.

Ved enkeltdoser på opp til 2 mg/kg eller flere doser på opp til 8 mg/kg per dag (opp til maksimalt 400 mg per dag) viste effekten av tramadol seg å være bedre enn placebo og bedre eller like god som paracetamol, nalbufin, petidin eller lavdose morfin. De kliniske studiene bekreftet effekten av tramadol. Sikkerhetsprofilen for tramadol var lik hos voksne og barn over 1 år (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Over 90 % av Tramadol Hexal absorberes etter oral administrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten ligger på ca. 70 %, og er uavhengig av samtidig inntak av føde. Forskjellen mellom absorbert og ikke metabolisert tilgjengelig tramadol skyldes sannsynligvis den lave first-pass effekten. First-pass effekten etter peroral administrering er maksimalt 30 %.

Tramadol har høy vevsaffinitet ($V_{d\beta}=203\pm 40$ l) og en plasmaproteinbinding rundt 20 %. Maximal serumkonsentrasjon oppnås etter 1-2 timer (T_{max}).

Tramadol passerer blod-hjerne-barrieren og placentabarrieren. Svært små mengder av stoffet og dets O-desmetylderivat finnes i morsmelk (henholdsvis 0,1 % og 0,02 % av tilført dose).

Eliminasjons-halveringstiden er ca. seks timer, uavhengig av administrasjonsmåte. Hos pasienter som er eldre enn 75 år kan den være forlenget med ca 40 %.

Hos mennesker metaboliseres tramadol hovedsakelig gjennom N- og O-demetylering samt ved konjugering av O-demetyleringsproduktene med glukuronsyre. Bare O-desmetyltramadol er farmakologisk aktiv. Det er betydelige interindividuelle kvantitative forskjeller mellom de andre metabolittene. Så langt har 11 metabolitter blitt funnet i urinen. Dyrestudier har vist at O-desmetyltramadol er mer potent enn morsubstansen med en faktor 2-4. O-desmetyltramadols halveringstid $t_{1/2,\beta}$ (6 friske frivillige) er 7,9 timer (intervall 5,4-9,6 timer) og er omtrent den samme som for tramadol.

Hemmingen av én eller begge typene av isoenzymene CYP3A4 og CYP2D6 som er involvert i biotransformasjonen av tramadol kan påvirke plasmakonsentrasjonen av tramadol eller dets aktive metabolitt.

Tramadol og deres metabolitter utskilles nesten fullstendig via nyrene. Den kumulative utskillelsen via urinen utgjør 90 % av den totale radioaktiviteten av administrert dose. Ved nedsatt lever- og nyrefunksjon kan halveringstiden forlenges noe. Hos pasienter med levercirrhose har eliminasjons-halveringstid på $13,3 \pm 4,9$ timer (tramadol) og $18,5 \pm 9,4$ timer (O-desmetyltramadol), i et ekstremt tilfelle henholdsvis 22,3 timer og 36 timer, blitt fastslått. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 5 ml/min) var verdiene $11 \pm 3,2$ timer og $16,9 \pm 3$ timer, i et ekstremt tilfelle henholdsvis 19,5 timer og 43,2 timer.

Tramadol har en lineær farmakokinetisk profil innen det terapeutiske området. Forholdet mellom serumkonsentrasjoner og analgetisk effekt er doseavhengig, men varierer betydelig i enkelte tilfeller. Serumkonsentrasjoner på 100-300 ng/ml er vanligvis virksomme.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken for tramadol og O-desmetyltramadol etter enkeltdose og flerdose oral administrasjon til individer i alderen 1 år til 16 år ble funnet å være sammenlignbar med voksne etter dosejustering for kroppsvekt, men med høyere variasjoner mellom individer hos barn fra 8 år og yngre.

Farmakokinetikken for tramadol og O-desmetyltramadol hos barn under 1 år er undersøkt, men ikke fullt karakterisert. Informasjon fra studier som omfattet denne aldersgruppen tyder på at danneshastigheten for O-desmetyltramadol via CYP2D6 øker kontinuerlig hos nyfødte, og voksenivå av CYP2D6 aktivitet antas å bli nådd omkring 1 års alder. I tillegg kan umodne glukuroniseringssystemer og umoden renal funksjon resultere i langsom eliminering og akkumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ved gjentatt peroral og parenteral administrering av tramadol til rotter og hunder i 6-26 uker og peroral administrering i 12 måneder til hunder viste de hematologiske, klinisk-kjemiske og histologiske undersøkelsene ingen tegn til substansrelaterte forandringer. Effekter på CNS (rastløshet, økt spyttsekresjon, krampeanfall og redusert vektøkning) oppstod først etter doser som lå langt over de terapeutiske dosene. Rotter og hunder tolererte perorale doser på henholdsvis 20 og 10 mg/kg kroppsvekt og hunder tolererte rektale doser på 20 mg/kg kroppsvekt uten noen reaksjoner.

Hos rotte ga tramadol toksiske effekter hos morddyrene, og økt dødelighet hos nyfødte ved doser på 50 mg/kg/dag og oppover. Hos avkommet ble det sett forstyrrelser i bendannelse og forsinket åpning av vagina og øyne. Fertiliteten hos hann- og hunnrøttene ble ikke påvirket. Hos kaniner ble det sett toksiske effekter hos morddyrene fra 125 mg/kg og oppover, samt skjelettforandringer hos avkommet.

I noen testsystemer in vitro ble det sett mutagene effekter. Tilsvarende ble ikke sett in vivo. I henhold til erfaringen så langt kan tramadol klassifiseres som ikke-mutagent.

Karsinogenesestudier med tramadolhydroklorid er utført på rotter og mus. Hos rotte var det ingen tegn til substansrelatert økning av svulstforekomster. Hos mus så man en økt forekomst av levercelleadenomer hos hanndyr (doserelatert, ikke-signifikant økning fra 15 mg/kg og oppover) og en økning i lungesvulster hos hunddyr i alle doseringsgrupper (signifikant, men ikke doserelatert).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Potetstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLINK
Povidon K 30
Makrogol 6000
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Natriumstearylfumarat
Gelatin
Natriumstivelseglykolat (type A)
Titandioksid (E 171)
Skjellakk
Indigotin lake (E 132)
Propylenglykol
Ammoniakkoppløsning, konsentrert

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av Al/PVC

Blisterpakninger à 20 stk, 100 stk og 250 stk.

Plastboks (HPDE): 50 stk. 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

99-7755

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.02.2001

Dato for siste fornyelse: 08.03.2010

10. OPPDATERINGSDATO

26.06.2024