

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tramadol Actavis 50 mg harde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hard kapsel inneholder 50 mg tramadolhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hard gelatinkapsel 14,3 mm lang, med grønn kapselhette merket med "C" og gul hoveddel merket med "TK".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av moderate til sterke smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen skal tilpasses smertens intensitet og følsomheten til hver individuell pasient. Den laveste effektive dose for analgesi bør generelt velges.

Med mindre legen har foreskrevet noe annet, skal Tramadol Actavis administreres slik:

Voksne og ungdom fra 12 år og oppover

Akutt smerte: Startdosen er 50-100 mg avhengig av smertens intensitet. Dette etterfølges av doser på 50 eller 100 mg 4-6 timer senere, og behandlingsvarigheten skal tilpasses det kliniske behovet. En total døgndose på 400 mg må ikke overskrides foruten ved spesielle kliniske omstendigheter.

Smerte i forbindelse med kroniske lidelser: Bruk en startdose på 50 mg og juster deretter dosen avhengig av smertens alvorlighetsgrad. Startdosen kan etter behov etterfølges av doser på 50-100 mg hver 4.-6. time. De anbefalte dosene er bare retningsgivende. Pasientene skal alltid få lavest mulig dose som gir effektiv smertekontroll. En total døgndose på 400 mg skal ikke overskrides foruten ved spesielle kliniske omstendigheter. Behovet for fortsatt behandling skal vurderes regelmessig, da det har vært rapportert om abstinenssymptomer og avhengighet (se pkt. 4.4.).

Kapslene skal svelges hele, og ikke deles eller tygges. De bør tas sammen med tilstrekkelig med væske og uavhengig av måltider.

Tramadol Actavis skal under ingen omstendigheter administreres lenger enn absolutt nødvendig. Hvis sykdommens karakter og alvorlighetsgrad tilsier at det blir nødvendig med langvarig smertebehandling med tramadol, skal pasienten overvåkes nøye og regelmessig (om nødvendig med pauser i behandlingen) for å vurdere om og i hvilken grad det er behov for videre behandling.

Dosering

Pediatrisk populasjon

Tramadol Actavis harde kapsler er ikke egnet for barn under 12 år.

Eldre

En dosejustering er ikke vanligvis nødvendig for pasienter opptil 75 år uten klinisk manifestert nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Eliminering kan forlenges for eldre pasienter over 75 år. Om nødvendig kan altså doseringsintervallet forlenges i henhold til pasientens behov.

Nedsatt nyrefunksjon/dialyse og nedsatt leverfunksjon

Elimineringen av tramadol kan forsinkes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon. For disse pasientene må forlengelse av doseringsintervallene vurderes nøye i henhold til pasientens behov..

Vanlig startdose skal brukes. Hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min skal doseringsintervallet økes til 12 timer. Tramadol anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 10 ml/min). Siden tramadol kun fjernes svært sakte ved hemodialyse eller hemofiltrasjon, er administrasjon etter dialyse for å opprettholde den analgetiske effekten vanligvis ikke nødvendig.

Vanlig startdose skal brukes, men ved alvorlig nedsatt leverfunksjon skal doseringsintervallet økes til 12 timer og dosen reduseres ved behov.

Administrasjonsmetode

Oral administrasjon

4.3 Kontraindikasjoner

Tramadol Actavis er kontraindisert:

- ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.
- ved akutt forgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka
- hos pasienter som behandles med MAO-hemmere eller som har tatt dem i løpet av de siste 14 dagene (se pkt. 4.5)
- hos pasienter med epilepsi som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved behandling
- ved bruk til narkotikaavvenning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tramadol Actavis skal kun brukes med stor forsiktighet til pasienter som er avhengige av opioider, pasienter med hodeskader, sjokk, bevissthetsforstyrrelser av ukjent årsak, forstyrrelser i respirasjonssenteret eller respirasjonsfunksjonen, tilstander med økt intrakranielt trykk.

Hos pasienter som er overfølsomme for opiat, skal legemidlet brukes med forsiktighet.

Det skal utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med respiratorisk depresjon eller hvis det gis CNS-depressiva samtidig (se pkt. 4.5) eller hvis den anbefalte doseringen overskrides i betydelig grad (se pkt. 4.9.). I slike situasjoner kan respiratorisk depresjon ikke utelukkes.

Samtidig bruk av Tramadol Actavis og beroligende legemidler, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av risikoen, bør samtidig forskrivning med beroligende legemidler reserveres til pasienter som ikke har andre alternative behandlingsmuligheter. Dersom det er besluttet å foreskrive Tramadol Actavis samtidig med beroligende legemidler, bør den laveste effektive dosen brukes, og varigheten av behandlingen skal være så kort som mulig.

Pasientene bør følges nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon, og det anbefales sterkt å informere pasientene og deres omsorgspersoner om disse symptomene (se pkt. 4.5).

Det er rapportert om kramper hos pasienter som er behandlet med tramadol innenfor de anbefalte doseringsnivåene. Risikoen kan være økt hvis doseringsnivået av tramadol overskrider den anbefalte maksimale døgndosen (400 mg). Tramadol kan også øke risikoen for kramper hos pasienter som tar andre legemidler som senker krampeterskelen (se pkt. 4.5.). Pasienter med epilepsi eller med risiko for krampeanfall bør kun behandles med tramadol hvis det er ytterst nødvendig.

Toleranse, fysisk og psykisk avhengighet kan utvikles, spesielt ved langtidsbruk. Hos pasienter med tilbøyelighet til legemiddelmisbruk eller legemiddelavhengighet skal behandling med Tramadol Actavis kun gjennomføres over en kort periode og under streng klinisk kontroll.

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

For opioidavhengige pasienter er tramadol ikke et egnet legemiddel som erstatning. Selv om det er en opioidagonist, kan ikke tramadol hemme morfinavvenningssymptomene.

Ved langtidsbruk (> 3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH-medication-overuse-headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Metabolisering via CYP2D6

Tramadol metaboliseres via leverenzymet CYP2D6. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet vil man ikke oppnå tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimerer 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:

Populasjon	Forekomst 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 %

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. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Binyreinsuffisiens

Smertestillende midler med opiat er 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.

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, nevromuskulære 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.

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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Tramadol Actavis skal ikke kombineres med MAO-hemmere (se pkt. 4.3).

Pasienter behandlet med MAO-hemmere i perioden to uker før behandling med opioidet petidin, har fått livstruende interaksjoner med påvirkning av både sentralnervesystemet, respirasjonsfunksjonen og hjerte- og karfunksjonen. Muligheten for tilsvarende interaksjoner mellom MAO-hemmere og tramadol kan ikke utelukkes.

Ved samtidig behandling med tramadol og andre legemidler som også virker på sentralnervesystemet, inkludert alkohol, forsterkes effekten på sentralnervesystemet (se pkt. 4.8.).

Samtidig bruk av opioider og beroligende legemidler, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen og varigheten ved samtidig bruk bør være begrenset (se pkt. 4.4).

Resultatene av farmakokinetiske studier har hittil vist at det er lite sannsynlig med klinisk relevante interaksjoner ved samtidig eller tidligere bruk av cimetidin (enzymhemmer). Samtidig eller tidligere bruk av karbamazepin (enzyminduktor) kan redusere den analgetiske effekten og forkorte virkningens varighet.

Tramadol bør ikke kombineres med preparater som har en blandet agonist/antagonist-profil (f.eks. buprenorfin, nalbufin, pentazocin), da den smertelindrende (analgetiske) effekten av en ren agonist teoretisk sett kan reduseres i slike tilfeller.

Tramadol kan forårsake kramper og øke risikoen for at selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre krampeterskelsenkende legemidler (som f.eks. bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) forårsaker kramper.

Samtidig terapeutisk bruk av tramadol og serotonerge legemidler, som for eksempel selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (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 bør utvises ved samtidig behandling med tramadol og kumarinderivater (f.eks. warfarin) på grunn av rapporterte tilfeller av forhøyet INR med stor blødning og ekkymose hos noen pasienter.

Andre legemidler med kjente CYP3A4-hemmende egenskaper, f.eks. ketokonazol og erytromycin, kan hemme tramadols metabolisme (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 har pre- eller postoperativt inntak av den antiemetiske 5-HT₃-antagonisten ondansetron økt behovet for tramadol hos pasienter med postoperative smerter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyreforsøk med tramadol har ved svært høye doser hatt effekt på organutvikling, ossifisering og dødelighet hos nyfødte. Det ble ikke observert teratogene effekter. Tramadol krysser placenta. Kunnskapen om sikkerhet ved tramadol i forbindelse med graviditet hos mennesker er mangelfull. Derfor skal tramadol ikke brukes av gravide kvinner.

Tramadol – administrert før eller under fødselen – påvirker ikke livmorens sammentrekningsevne. Hos nyfødte kan det føre til endringer i respirasjonsfrekvensen; dette er imidlertid som regel ikke klinisk relevant. Vedvarende bruk under graviditeten kan føre til at nyfødte får abstinenssymptomer.

Amming

Ca. 0,1 % av tramadoldosen 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.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Selv ved korrekt bruk kan Tramadol Actavis medføre søvnighet og svimmelhet, og derfor redusere reaksjonsevnen slik at evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er svekket. Dette gjelder spesielt i forbindelse med alkohol og andre psykotrope substanser.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert etter system organklasse, og frekvensen er klassifisert på følgende måte: 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).

De hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme og svimmelhet, som begge oppstår hos flere enn 10 % av pasientene.

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: Hallusinasjoner, forvirring, søvnforstyrrelser, angst og mareritt. Psykiske bivirkninger som kan oppstå etter administrasjon av tramadol, varierer fra person til person i intensitet og type (avhengig av personlighet og varigheten av behandlingen). Dette inkluderer humørsvingninger (vanligvis eksitasjon, noen ganger dysfori), endringer i aktivitetsnivået (oftest redusert, noen ganger økt) og endringer i kognitive og sensoriske funksjoner (for eksempel beslutningsevne, sanseforstyrrelser). Avhengighet kan oppstå.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Svimmelhet

Vanlige: Hodepine, somnolens.

Sjeldne: Endringer i appetitt, parestesier, tremor, respiratorisk depresjon, epileptiforme kramper, koordinasjonsvanser, ufrivillige muskelkontraksjoner, synkope.

Hvis den anbefalte dosen overskrides i betydelig grad og andre CNS-depressive midler gis samtidig (se pkt. 4.5), kan det oppstå respiratorisk depresjon.

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

Ikke kjent: serotonergt syndrom, talevanser.

Øyesykdommer

Sjeldne: Sløret syn

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Kardiovaskulær regulering (palpitasjoner, takykardi, postural hypotensjon eller kardiovaskulær kollaps). Disse bivirkningene kan oppstå spesielt i forbindelse med intravenøs administrasjon og hvis pasienten opplever psykiske belastninger.

Sjeldne: Bradykardi, forhøyet blodtrykk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: Dyspné

Frekvens ikke kjent: Det har vært rapportert om forverring av astma, men det er ikke fastslått noe årsaksforhold, ikke.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme

Vanlige: Oppkast, konstipasjon, tørr munn

Mindre vanlige: Brekninger, gastrointestinal irritasjon (trykkfølelse i magen, oppblåsthet), diaré.

Sykdommer i lever og galleveier

Frekvens ikke kjent: I noen få isolerte tilfeller har det vært rapportert om forbigående økning i leverenzymverdier i forbindelse med terapeutisk bruk av tramadol.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Svetteing

Mindre vanlige: Hudreaksjoner (for eksempel pruritus, utslett, urtikaria).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: Motorisk svakhet.

Sykdommer i nyre og urinveier

Sjeldne: Vannlatingforstyrrelser (problemer med vannlating og urinretensjon).

Generelle lidelser:

Vanlige: Utmattelse

Sjeldne: Allergiske reaksjoner (f.eks. dyspné, bronkospasme, pipelyder i brystet, angionevrotisk ødem) og anafylaksi; abstinenssymptomer som ligner på symptomer på opiatabstinens, kan oppstå: agitasjon, angst, nervøsitet, insomni, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale symptomer. Andre symptomer som i sjeldne tilfeller har vært sett ved seponering av tramadol: panikkanfall, sterk angst, hallusinasjoner, parestesier, tinnitus og uvanlige CNS-symptomer (bl.a. forvirring, vrangforestillinger, depersonalisering, derealisering og paranoia).

4.9 Overdosering

Symptomer

I prinsippet kan det ved en forgiftning med tramadol forventes lignende symptomer som ved andre sentraltvirkende analgetika (opioider). Det omfatter spesielt miose, oppkast, kardiovaskulær kollaps, bevissthetsforstyrrelser/koma, kramper og respiratorisk depresjon/respirasjonsstans. Serotonergt syndrom har også blitt rapportert.

Behandling

Generelle akutttiltak gjelder; sørg for åpne luftveier (aspirasjon), å opprettholde respirasjon og sirkulasjon avhengig av symptomene. Magen tømmes ved oppkast (våken pasient) eller mageskylning. Ved respirasjonsdepresjon brukes nalokson som antidot. Ved dyreforsøk hadde nalokson ingen effekt på kramper. I slike tilfeller bør 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, andre opioider. ATC-kode: N02AX02.

Tramadol er et sentralt virkende opioidanalgetikum. Det er en nonselektiv ren agonist på μ -, δ - og κ -opioid-reseptorer med en høyere affinitet til μ -reseptorer. Andre mekanismer som kan medvirke til den analgetiske effekten, er inhibering av nevronalt reopptak av noradrenalin og stimulering av serotoninfrigjøring.

Tramadol har en antitussiv virkning. I motsetning til morfin har tramadol i analgetiske doser over et bredt område ingen respiratorisk hemmende virkning. Den gastrointestinale motiliteten påvirkes også i liten grad. Virkningen på det kardiovaskulære systemet er minimal. Styrken av tramadols effekt angis med 1/10 til 1/6 av morfins effekt.

Pediatrisk populasjon

Effekten av enteral og parenteral administrering av tramadol er undersøkt i kliniske studier med mer enn 2000 pediatriske pasienter i en alder fra nyfødt til 17 år. Indikasjonene for smertebehandling som ble studert i disse studiene omfattet smerte 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 sammenlignet med placebo, og bedre enn eller tilsvarende 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 avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

Tramadol har høy vevsaffinitet ($V_{d\beta}=203\pm40$ l). Det har en plasmaproteinbinding rundt 20 %.

Etter en enkelt oral dose 100 mg tramadol i form av kapsler eller tabletter til unge friske forsøkspersoner, var plasmakonsentrasjonen observerbar etter ca. 15 til 45 minutter innenfor en gjennomsnittlig C_{max} på 280 til 208 mcg/L og T_{max} på 1,6 til 2 t.

Tramadol passerer blod-hjerne-barrieren og over placentabarrieren. Svært små mengder av substansen og dets O-desmetylderivat er gjenfunnet i morsmelk (henholdsvis 0,1 % og 0,02 % av den administrerte dosen).

Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres tramadol hovedsakelig gjennom N- og O-demetylering samt ved konjugering av O-demetyleringsproduktene med glukuronsyre. Det er kun O-desmetyltramadol som er farmakologisk aktiv. Det er betydelige interindividuelle kvantitative forskjeller mellom de andre metabolittene. I urinen er det hittil funnet 11 metabolitter. Resultater fra dyreforsøk har vist at O-desmetyltramadol er mer potent enn modersubstansen med faktoren 2 - 4. Dens halveringstid $t_{1/2,\beta}$ (6 friske frivillige) er på 7,9 t (spekter 5,4 – 9,6 t) og er tilnærmelesvis den samme som for tramadol.

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

Eliminasjon

Eliminasjons-halveringstiden $t_{1/2,\beta}$ er ca. seks timer uavhengig av administrasjonsmåte. Hos pasienter som er eldre enn 75 år, kan den bli forlenget med en faktor på ca. 1,4.

Både tramadol og dets metabolitter skilles så å si fullstendig ut via nyrene. Den kumulative utskillelsen via urinen utgjør 90 % av den totale radioaktiviteten av den administrerte dosen. Ved nedsatt lever- og nyrefunksjon kan halveringstiden forlenges noe. Hos pasienter med levercirrhose ble det fastslått eliminasjonshalveringstider på henholdsvis $13,3 \pm 4,9$ timer (tramadol) og $18,5 \pm 9,4$ timer (O-desmetyltramadol), og i et ekstremt tilfelle på henholdsvis 22,3 timer og 36 timer. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 5 ml/min.) lå verdiene på henholdsvis $11 \pm 3,2$ timer og $16,9 \pm 3$ timer, og i et ekstremt tilfelle på henholdsvis 19,5 timer og 43,2 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Innenfor det terapeutiske doseringsområdet viser tramadol en lineær farmakokinetisk profil.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Forholdet mellom serumkonsentrasjoner og analgetisk virkning er doseavhengig, men med store variasjoner i enkelte tilfeller. En serumkonsentrasjon på 100-300 ng/ml gir som regel analgetisk effekt.

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske egenskapene til tramadol og O-desmetyltramadol etter enkeltdose og flerdose oral administrering til individer i alderen 1 år til 16 år ble funnet å være sammenlignbar med voksne etter dosejustering for kroppsvekt, men med større variasjon mellom individer hos barn fra 8 år og nedover. De farmakokinetiske egenskapene til tramadol og O-desmetyltramadol hos barn under 1 år er undersøkt, men er ikke fullstendig karakterisert. Informasjon fra studier som omfattet denne aldersgruppen tyder på at dannelseshastigheten for O-desmetyltramadol via CYP2D6 øker kontinuerlig hos nyfødte, og voksnivå av CYP2D6-aktivitet antas å bli nådd omkring 1 års alder. I tillegg kan immature glukuroniseringssystemer og immatur nyrefunksjon resultere i langsom eliminering og akkumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ved gjentatt peroral og parenteral administrasjon av tramadol i 6 - 26 uker til rotter og hunder, og peroralt i 12 måneder til hunder viste de hematologiske, klinisk-kjemiske og histologiske undersøkelsene ingen tegn på substansrelaterte forandringer. Først etter høye doser som lå langt over det terapeutiske området, viste det seg CNS-manifestasjoner: rastløshet, økt spyttsekresjon, kramper og redusert vektøkning. Rotter og hunder tolererte perorale doser på henholdsvis 20 mg/kg og 10 mg/kg kroppsvekt og hunder tolererte rektale doser på 20 mg/kg kroppsvekt, uten noen reaksjoner.

Hos rotter forårsaket tramadol-doseringer fra 50 mg/kg/dag og oppover maternal-toksiske effekter og førte til en stigning i dødeligheten av nyfødte. Hos avkommet forekom det retardasjon i form av forstyrrelser i ossifiseringen og forsinket åpning av vagina og øyne. Hannrottenees fertilitet ble ikke påvirket. Hunnrottene viste redusert drektighetsrate etter høye doseringer (fra 50 mg/kg pr. dag og oppover). Hos kaniner forekom det maternal-toksiske effekter og skjelettanomalier hos avkommet, fra 125 mg/kg og oppover.

I noen *in vitro*-testsystemer ble det observert tegn på mutagene effekter. *In vivo*-studier viste ingen tegn på mutagen effekt. Basert på den kunnskapen som foreligger, kan tramadol klassifiseres som en ikke-mutagen substans.

Studier av det tumorfremkallende potensialet i tramadolhydroklorid ble gjennomført på rotter og mus. Studien på rotter viste ingen tegn på substansrelatert økning i tumorinsidens. I studien på mus ble det observert en økt insidens av levercelle-adenomer hos hanndyr (en doseavhengig, ikke-signifikant stigning fra 15 mg/kg og oppover) og en økning i lungetumorer hos hunndyr i alle doseringsgrupper (signifikant, men ikke doseavhengig).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Maisstivelse, pregelatinisert
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Gelatin
Indigotin (E 132)
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)

Blekk (Opacode Monogramming Ink S-1-277002 sort):

Skjellakk
Sort jernoksid (E 172)
Propylenglykol
Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

PVC/Al blister:

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett (PVC/aluminium).

Plastboks (PE) med barnesikkert lokk (PP).

Pakningsstørrelser:

Blisterpakning: 10, 20, 30, 50 og 100 kapsler

Plastboks: 100, 200 og 250 kapsler (kun til sykehusbruk)

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður, Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6559

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

09.02.2011 / 01.03.2015

10. OPPDATERINGSDATO

31.05.2023