

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nobligan 50 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tramadolhydroklorid 50 mg

Hjelpestoff med kjent effekt.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Kapslene er avlange og svakt gule.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

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 Nobligan 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 (se pkt 5.1).

Barn under 12 år:

Nobligan kapsler skal ikke brukes av barn under 12 år.

Eldre personer:

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.

Nyreinsuffisiens/dialyse og nedsatt 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 Nobligan kapsler (se også pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

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

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 av alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka
- til pasienter som får monoaminoksidasehemmere (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 opiat.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av Nobligan og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av disse sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Nobligan 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).

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.

Kramper er rapportert hos pasienter som er behandlet med tramadol innenfor de anbefalte doseringsnivåer. Risikoen kan øke dersom doseringsnivået overskrider den anbefalte daglige dose (400 mg). Tramadol kan også øke risikoen for kramper hos pasienter som tar andre krampeterskelnedsettende medisiner (se pkt. 4.5). Pasienter med epilepsi eller med risiko for krampeanfallet bør kun unntaksvis behandles med Nobligan.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, har blitt rapportert hos pasienter som har fått tramadol i kombinasjon med andre serotonerge legemidler eller tramadol alene (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9). Hvis samtidig behandling med andre serotonerge legemidler 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 legemidler medfører vanligvis rask bedring.

Toleranse, psykisk og fysisk avhengighet kan utvikles, spesielt ved langtidsbruk. Ved bruk på pasienter med tendenser til rusmisbruk eller avhengighet skal Nobligan kun administreres i kortere perioder og under nøye medisinsk kontroll.

Stor forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av MAO-hemmere og i 2 uker etter slik behandling. Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med tramadol bør dosen gradvis trappes ned for å unngå abstinenssymptomer.

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

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:

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 %

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.

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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nobligan 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 Nobligan.

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

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 serotonin-reopptakshemmere (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 legemidler, som selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), 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 antagonisten 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 placenta. Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Nobligan bør ikke brukes ved graviditet.

Tramadol administrert før eller under fødsel påvirker ikke livmorsammentrekningene. 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 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.

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

Nobligan 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 (> 1/10), Vanlige (> 1/100 til < 1/10), Mindre vanlige (> 1/1000 til < 1/100), Sjeldne (> 1/10 000 til < 1/1000), Svært sjeldne (< 1/10 000), Ikke kjent: Kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Hjertesykdommer:

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

Sjeldne: Bradykardi.

Undersøkelser:

Sjelden: Økt blodtrykk.

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.

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: Serotonergt syndrom.

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 Nobligan Retard 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 inkluderer: panikkanfall, alvorlig angst, hallusinasjoner, parestesier, tinnitus og uvanlige CNS-symptomer (f.eks. forvirring, vrangforestillinger, tap av personlighetsbevissthet, persepsjonsforstyrrelser, paranoia).

Øyesykdommer:

Sjeldne: Miosis, tåkesyn, myadrisis.

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

Ikke kjent: Hikke.

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Kvalme.

Vanlige: Forstoppelse, munntørrehet, oppkast.

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

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Svetting.

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Sjeldne: Motorisk svakhet.

Sykdommer i lever og galleveier:

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

Sykdommer i nyre og urinveier:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: Tretthet.

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 det nasjonale meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.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 miose, oppkast, kardiovaskulær kollaps, bevissthetsforstyrrelser/koma, konvulsjoner og respirasjonsdepresjon/respirasjonslammelse.

Serotonerg 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 Nobligan.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, ATC-kode: N02A X02

Virkningsmekanisme

Tramadol er et sentraltvirkende opioidanalgetikum. Det er en ikke-selektiv ren agonist på my-, delta- og kappa- opioid-reseptorer med en høyere affinitet til my-reseptorer. 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.

Pediatrisk 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 Nobligan 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.

Pediatrisk 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 nedover.

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 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 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, krampeanfoll 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 mordyrene, 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 hunnrottene ble ikke påvirket. Hos kaniner ble det sett toksiske effekter hos mordyrene 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 hunndyr i alle doseringsgrupper (signifikant, men ikke doserelatert).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumstivelsesglykolas (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Gelatin
Jernoksid, gult (E172)
Titandioksid (E171)
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiums blisterpakning.
Pakninger på 20 og 100 kapsler

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

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Tyskland

Postadresse: Grünenthal GmbH, 52099 Aachen, Tyskland

Representant/fullmektig i Norge

Grünenthal Norway AS

C.J.Hambros Plass 2C

0164 Oslo

Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

8268

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. juni 1997

Dato for siste fornyelse: 4. februar 2009

10. OPPDATERINGSDATO

20.01.2023