

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tramagetic Retard 75 mg depottabletter
Tramagetic Retard 100 mg depottabletter
Tramagetic Retard 150 mg depottabletter
Tramagetic Retard 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder henholdsvis 75 mg, 100 mg, 150 mg eller 200 mg tramadolhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat.

Hver 75 mg depottablett inneholder 0,68 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Hver 100 mg depottablett inneholder 0,80 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Hver 150 mg depottablett inneholder 1,40 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Hver 200 mg depottablett inneholder 1,50 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Tramagetic Retard 75 mg: Grå, filmdrasjerte, runde tabletter, ca. 7 mm i diameter, merket TBD på den ene siden og 75 på den andre siden.

Tramagetic Retard 100 mg: Hvite, filmdrasjerte, runde tabletter, ca. 8 mm i diameter, merket TBD på den ene siden og 100 på den andre siden.

Tramagetic Retard 150 mg: Beige, filmdrasjerte, runde tabletter, ca. 9,5 mm i diameter, merket TBD på den ene siden og 150 på den andre siden.

Tramagetic Retard 200 mg: Oransje, filmdrasjerte, runde tabletter, ca. 10 mm i diameter, merket TBD på den ene siden og 200 på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av moderate smerter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsvei

Oral bruk.

Dosering

Dosen bør justeres i forhold til graden av smerter og følsomheten hos den enkelte pasient. Generelt bør man velge laveste effektive analgetiske dose. Den korrekte dose for pasienten er den som sikrer smertelindring i 12 timer uten eller med tålelige bivirkninger. Pasienter som allerede behandles med tabletter eller kapsler med umiddelbar frisetting av tramadol, kan behandles med Tramagetic Retard ved at man starter med den styrken som ligger nærmest i forhold til den totale dagsdose pasienten allerede står på.

Det anbefales at pasienten titreres langsomt til høyere dose for å minimalisere forbigående

bivirkninger. Behovet for langtidsbehandling må vurderes med jevne mellomrom, siden det er rapportert abstinenssymptomer og avhengighet (se pkt. 4.4). Maksimal døgndose er 400 mg.

Voksne og barn over 14 år: Vanlig startdose er 75 mg 2 ganger i døgnet. Dosen titreres opp til smertekontroll nås.

Barn under 14 år: Anbefales ikke, siden sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos barn.

Eldre pasienter: Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos pasienter opp til 75 år uten klinisk manifestert lever- eller nyreinsuffisiens. Hos eldre pasienter over 75 år kan eliminasjonen forlenges. Om nødvendig bør derfor en reduksjon av den daglige dosen vurderes.

Nyreinsuffisiens/dialyse og nedsatt leverfunksjon: Hos pasienter med nyre- og/eller leverinsuffisiens er eliminasjonen av tramadol forsinket. Om nødvendig bør derfor en reduksjon av den daglige dosen vurderes.

Administrasjonsmåte

Disse tablettene bør tas med 12 timers intervaller og skal svelges hele og ikke deles, knuses eller tygges.

Glemt dose: Dersom en pasient glemmer å ta en dose, men husker det innen 6 timer etter at dosen skulle vært tatt, kan tablettene tas umiddelbart. Neste dose skal tas til vanlig tid. Dersom det er gått mer enn 6 timer kan forskrivende lege måtte vurdere alternativ nødmedisin frem til neste dose skal tas.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Tramagetic Retard 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 dosen gradvis ned for å unngå symptomer på abstinenssyndrom (se pkt. 4.4). I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Akutt forgiftning og/eller overdosering med alkohol, hypnotika (benzodiazepiner), sentralt virkende analgetika, opioider, psykofarmaka eller andre stoffer med virkning på CNS (se pkt. 4.5). Tramadol skal ikke gis til pasienter som får monoaminooksidasehemmere (MAO-hemmere), eller som har fått dette de siste to ukene (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Abstinenssymptomer har blitt rapportert og behovet for langvarig smertebehandling bør derfor vurderes jevnlig. Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med tramadol bør dosen gradvis trappes ned for å undgå abstinenssymptomer.

Det er et potensial for misbruk og utvikling av psykologisk avhengighet (addiksjon) overfor opioidanalgetika, inklusiv tramadol. Tramadol bør brukes med spesiell forsiktighet til pasienter med tendenser til rusmisbruk eller avhengighet.

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 Tramagetic Retard. Gjentatt bruk av Tramagetic Retard 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 Tramagetic Retard 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).

Før oppstart av behandling med Tramagetic Retard 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.

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 substitutt ved opioidavhengighet. Det undertrykker ikke abstinenssymptomer av morfin.

Tramadol skal administreres med forsiktighet til pasienter som står på:

- CNS-depressiva (se pkt. 4.5).

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

Samtidig bruk av Tramagetic Retard 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 Tramagetic Retard 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).

Hovedrisiko ved opioidoverdosering er respirasjonsdepresjon.

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 ved terapeutiske doser og risikoen øker ved doser over den anbefalte maksimale døgndose (400 mg). Pasienter som har eller har hatt epilepsi eller tendens til kramper skal bare unntaksvis behandles med tramadol. Risiko for kramper øker ved samtidig behandling med legemidler som senker krampeterskelen (se pkt. 4.5). Tramadol skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som er disponert for krampelidelser.

Tramadol skal brukes med forsiktighet ved hodeskader, ved intrakranielle lesjoner og forhøyet intrakranielt trykk, ved alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon og ved utvikling av sjokk.

Forsiktighet tilrådes ved behandling av pasienter med forstyrrelser i åndedrettssenteret eller åndedrettsfunksjonen eller ved samtidig behandling med sentraldempende legemidler på grunn av respirasjonsdepresjon. Respirasjonsdepresjon har vært rapportert ved terapeutiske doser (spredte tilfeller).

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.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Binyreinsuffisiens

Smertestillende midler med opiat er noen ganger forårsaker 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.

Hyperalgesi som ikke vil respondere på ytterligere doseøkning av tramadolhydroklorid, kan oppstå, spesielt ved høye doser eller langvarig bruk. En dosereduksjon av tramadolhydroklorid eller bytte av opioid kan være nødvendig.

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, somnolens, 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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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). Legemidler som hemmer CNS inkluderer, men er ikke begrenset til: andre opioider, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inkludert benzodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, fentiaziner og alkohol.

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

Samtidig eller tidligere behandling med karbamazepin kan redusere den analgetiske effekten og virketiden av tramadol (dosejustering kan være nødvendig).

Samtidig behandling med cimetidin kan gi en liten økning av halveringstiden for tramadol, men dette er ikke klinisk relevant. Tramadol kan indusere kramper og øke risikoen for kramper forårsaket av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre legemidler som senker anfallsterskelen (som bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol).

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).

Samtidig behandling med legemidler som inhiberer enzymet CYP2D6, som f.eks. kinidin, kan øke konsentrasjonen av tramadol og minske konsentrasjonen av den aktive O-demetylerede metabolitten. Den kliniske effekten av en slik interaksjon er ikke studert. Legemidler 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.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig.

Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter. Slike resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane foster. Siste timene før forventet fødsel kan

preparater med opioidvirkning gi neonatal respirasjonsdepresjon hos barnet. Langvarig bruk av tramadol under svangerskap kan føre til opioid abstinenssyndrom hos den nyfødte. Preparatet skal bare brukes under graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

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 har ikke vist effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tramadol gir tretthet, som kan forsterkes av alkohol eller andre CNS-dempende midler. Pasienter som er påvirket skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvenskategorier danner grunnlaget for klassifisering av bivirkningene:

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 utifra tilgjengelige data

Følgende bivirkninger kan oppstå:

<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>	
Sjeldne	Hypersensitivitet, anafylaktisk reaksjon
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>	
Sjeldne	Appetittforstyrrelse
Ikke kjent	Hypoglykemi
<u>Psykiatriske lidelser</u>	
Sjeldne	Forvirringstilstand, hallusinasjoner, affektlabilitet, sanseforstyrrelse
Ikke kjent	Redusert aktivitet, legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4), eufori
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	
Vanlige	Svimmelhet, somnolens, hodepine
Sjeldne	Krampeanfoll, synkope
Ikke kjent	Kognitiv forstyrrelse, psykomotorisk hyperaktivitet, søvnapné syndrom, hyperalgesi, serotonergt syndrom
<u>Øyesykdommer</u>	
Sjeldne	Synssvekkelse

<u>Hjertesykdommer</u>	
Sjeldne	Takykardi
Ikke kjent	Bradykardi
<u>Karsykdommer</u>	
Sjeldne	Hypotensjon, hypertensjon
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>	
Sjeldne	Dyspné, bronkospasme
Ikke kjent	Respirasjonsdepresjon, hikke
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	
Vanlige	Kvalme, oppkast, munntørrehet, forstoppelse
Mindre vanlige	<u>Dyspepsi, magesmerter, diaré</u>
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>	
Ikke kjent	Økte leverenzymmer
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	
Vanlige	Hyperhidrose
Mindre vanlige	Pruritus, utslett, urtikaria
Sjeldne	Angioødem
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>	
Sjeldne	Muskelsvakhet
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>	
Sjeldne	Miksjonsforstyrrelse, urinretensjon
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>	
Sjeldne	Legemiddelabstinenssyndrom*
Ikke kjent	<u>Asteni, neonatalt legemiddelseponeringssyndrom, legemiddeltoleranse</u>

* Kan omfatte agitasjon, angst, nervøsitet, insomni, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale symptomer.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Tramagetic Retard kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet av (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 overdosering med tramadol kan man forvente samme symptomer som ved overdosering med andre opioidanalgetika. Dette inkluderer miose, oppkast, sirkulatorisk kollaps, sedasjon og koma,

krampeanfall og respirasjonsdepresjon, som i alvorlige tilfeller kan få fatalt utfall. Serotonergt syndrom har også blitt rapportert.

Behandling

Akutt behandling skal, avhengig av symptomene, foretas for å holde luftveiene åpne (aspirasjon), opprettholde respirasjonen og sirkulasjonen. Nalokson kan anvendes til behandling av respirasjonsdepresjon. Krampetilstander kan kontrolleres med diazepam. Tramadol elimineres kun i liten grad fra serum med hemodialyse eller hemofiltrasjon. 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: N02A X02

Virkningsmekanisme

Tramadol er en ikke-selektiv agonist på μ -, δ - og κ -opioidreseptorer med en høyere affinitet til μ -reseptorer. Andre mekanismer som kan medvirke til den analgetiske effekten er inhibering av gjenopptak av noradrenalin og økning av serotoninfrigjøringen.

Pediatrisk populasjon

Effekter av enteral og parenteral administrering av tramadol har blitt undersøkt i kliniske studier med mer enn 2000 pediatriske pasienter i alderen fra nyfødt til 17 år. Indikasjonene for smertebehandling som er undersøkt i disse studiene omfattet smerter etter kirurgi (hovedsakelig i abdomen), smerter etter tanntrekking, på grunn av frakturer, forbrenninger og traumer, samt andre smertefulle tilstander hvor det sannsynligvis vil være behov for analgetisk behandling i minst 7 dager. Ved enkeltdoser opptil 2 mg/kg eller gjentatte doser opp til 8 mg/kg/døgn (maksimalt 400 mg/døgn) ble det funnet at tramadols effekt var bedre sammenlignet med placebo, og bedre eller lik paracetamol, nalbufin, petidin og lavdose morfin. Studiene bekreftet tramadols effekt. Sikkerhetsprofilen til tramadol var lik hos voksne og pediatriske pasienter eldre enn 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroralt inntak av en enkeltdose absorberes tramadol nesten fullstendig. Den absolutte biotilgjengeligheten ligger på ca. 70% etter en enkeltdose. Tramadol har førstepassasjemetabolisme. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten eller den forlengede absorpsjonstiden.

Distribusjon

Tramadol har høy affinitet til vev. Proteinbinding ca. 20%. Etter inntak av en Tramagetic Retard 75 mg depottablett fastende oppnås i gjennomsnitt maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) på 80 nanog/ml med en median t_{max} på 5 timer (3-7 timer).

Virkestoffet tramadol har ikke-lineær farmakokinetikk mens frisetting av tramadol fra Tramagetic Retard i enkeltdosestudier med 75 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg viste lineær farmakokinetikk. Sammenlignet med tabletter og kapsler med umiddelbar frisetting av tramadol gir tabletter med langsom frisetting derfor en mer forutsigbar plasmakonsentrasjon og enklere dosetitrering.

Biotransformasjon

Tramadol metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6 til terapeutisk aktiv O-desmetyltramadol (M1), som er vist å ha analgetisk aktivitet hos gnagere, og også via CYP2B6 og CYP3A4 til N-desmetylmetabolitten. Disse metabolittene kan gjennomgå videre sulfaterings- og glukuronideringsreaksjoner. Hemming av én eller begge typene isoenzymene CYP3A4 og CYP2D6

involvert i biotransformasjonen av tramadol kan påvirke plasmakonsentrasjonen av tramadol ellers dets aktive metabolitt.

Eliminasjon

Halveringstiden for tramadol er ca. 6 timer og for Tramagetic Retard depottabletter ca. 12 timer på grunn av forlenget absorpsjon. Tramadol og dets metabolitter utskilles hovedsakelig renalt.

Pediatriisk populasjon

Farmakokinetikken til tramadol og O-desmetyltramadol etter oral administrering av enkeltdoser og gjentatte doser til forsøkspersoner i alderen 1 år til 16 år, ble funnet å være generelt lik som hos voksne ved dosejustering etter kroppsvekt, men med en større interindividuell variasjon hos barn som var 8 år eller yngre.

Hos barn under 1 år har farmakokinetikken til tramadol og O-desmetyltramadol blitt undersøkt, men ikke fullstendig kartlagt. Informasjon fra studier som omfatter denne aldersgruppen, indikerer at dannelseshastigheten for O-desmetyltramadol via CYP2D6 øker kontinuerlig hos nyfødte, og nivåer av CYP2D6-aktivitet tilsvarende som hos voksne antas å nås ved omtrent 1 års alder. I tillegg kan umodne glukuronideringssystemer og umoden nyrefunksjon medføre langsom eliminering samt akkumulering av O-desmetyltramadol hos barn yngre enn 1 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet

Tramadol var ikke gentoksisk i en bakteriell mutasjonstest, en *in vitro* kromosomal avviksstudie med humane lymfocytter og i *in vivo* musemikrokjernetest. Positive gentoksisitetsresultater er imidlertid rapportert i litteraturen for muselymfomtesten kun ved metabolsk aktivisering. Samlet indikerer funnene at tramadol ikke utgjør noen gentoksisk risiko for mennesker.

Karsinogenitet

Oral tramadol administrert daglig til rotter og mus i 2 år var ikke kreftfremkallende.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Ingen effekt av tramadol er observert på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Foster misdannelser forekom i en utviklingsstudie med rotter i nærvær av maternell toksisitet og dødelighet. Ingen effekter på utvikling ble observert i rotter ved 20 mg/kg/dag. Da hunnrotter ble behandlet under drektighet og diegiving ble det for avkommet sett økt dødelighet og redusert kroppsvekt under diegiving ved toksiske nivåer på 60 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne: Hydrogenert vegetabilsk olje, talkum, magnesiumstearat.

Drasjeringslag: Laktosemonohydrat, hypromellose (E464), makrogol 4000.

Fargestoff: Titandoksid (E171) (i alle styrkene), jernoksid, gult (E172) (75 mg, 150 mg, 200 mg), jernoksid, rødt (E172) (150 mg, 200 mg), jernoksid, svart (E172) (75 mg, 150 mg, 200 mg), indigotin (E132) (75 mg).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminium blisterpakning

Pakningsstørrelser: 10 x 1 stk., 20 x 1 stk., 30 x 1 stk. og 100 x 1 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mundipharma AS

1366 Lysaker

Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

75 mg: 99-7781

100 mg: 99-7782

150 mg: 99-7783

200 mg: 99-7784

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

06.03.01

10. OPPDATERINGSDATO

29.11.2024