

 7. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dolatramyl, depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

 27646

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dolatramyl

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver depottablet indeholder 100 mg tramadolhydrochlorid.

Hver depottablet indeholder 150 mg tramadolhydrochlorid.

Hver depottablet indeholder 200 mg tramadolhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

100 mg: Hver tablet indeholder 0,19 mg lactose.

150 mg: Hver tablet indeholder 0,29 mg lactose.

200 mg: Hver tablet indeholder 0,38 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

100 mg

Hvide til råhvide, bikonvekse, runde og filmovertrukne tabletter med facetteret kant præget med "M" på den ene side og "TM1" på den anden side.

150 mg

Lys orange, bikonvekse, ovale og filmovertrukne tabletter med facetteret kant præget med "M" på den ene side og "TM2" på den anden side.

200 mg

Orangebrune, bikonvekse, kapselformede og filmovertrukne tabletter præget med "M" på den ene side og "TM3" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Moderate til stærke smerter.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Dosis bør tilpasses intensiteten af smerten samt den individuelle patients følsomhed. Den laveste effektive dosis for analgesi skal generelt vælges.

Hvis ikke andet er ordineret, skal Dolatramyl doseres på følgende måde:

Voksne og teenagere over 12 år

Den sædvanlige startdosis er 50 mg til 100 mg tramadolhydrochlorid to gange daglig, morgen og aften. Hvis smertelindring er utilstrækkelig, kan dosis titreres op til 150 mg eller 200 mg tramadolhydrochlorid to gange daglig (se pkt. 5.1).

Afhængig af patientens behov kan efterfølgende doser administreres allerede inden for 12 timer, dog må dosis ikke administreres før 8 timer efter sidste dosis. Der må på intet tidspunkt tages mere end to doser inden for en 24-timers periode.

Ved doser, hvor denne styrke ikke er hensigtsmæssig, findes der andre styrker af dette lægemiddel.

Generelt bør den mindste analgetisk virkende dosis vælges. Daglige doser på 400 mg tramadolhydrochlorid bør ikke overskrides uden særlige kliniske omstændigheder.

Dolatramyl bør under ingen omstændigheder anvendes længere end absolut nødvendigt.

Pædiatrisk population

Dolatramyl bør ikke anvendes til børn under 12 år.

Ældre patienter

Dosisjustering er normalt ikke nødvendig hos patienter op til 75 år uden klinisk manifest lever- eller nyreinsufficiens. Hos ældre patienter over 75 år kan eliminationen være forlænget. Derfor skal doseringsintervallet forlænges, hvis nødvendigt, i forhold til patientens behov.

Nyreinsufficiens/dialyse og nedsat leverfunktion

Hos patienter med nyre- og/eller leverinsufficiens, er elimination af tramadol forlænget. Hos disse patienter skal forlængelse af dosisintervallet nøje overvejes I forhold til patienternes behov.

Ved alvorlig nyre- og/eller alvorlig nyreinsufficiens frarådes administration af Dolatramyl.

**Administration**

Til oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele med tilstrækkelig væske med eller uden mad. De må ikke deles eller tygges.

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med Dolatramyl påbegyndes, skal der med patienten aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan til at afslutte behandlingen i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doseringer, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med tramadol, kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. Hvis der ikke er tilstrækkelig smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4)

**4.3 Kontraindikationer**

Dolatramyl er kontraindiceret

* ved overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* ved akut forgiftning forårsaget af alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller andre psykofarmaka.
* hos patienter som samtidig får MAO (monoaminoxidase)-hæmmere eller har taget dem inden for de sidste 14 dage (se pkt. 4.5).
* til patienter, der lider af dårligt reguleret epilepsi.
* til narkotikaafvænning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Tramadolhydrochlorid må kun anvendes med stor forsigtighed til patienter, som er afhængige af opioider, patienter med kranieskader, shock, bevidsthedsforstyrrelser af uvis oprindelse, forstyrrelser i åndedrætscentret eller åndedrætsfunktionen, tilstande med forhøjet intrakranielt tryk, patienter med moderat til alvorligt nedsat lever- eller nyrefunktion.

Dolatramyl skal anvendes med forsigtighed til patienter, der er følsomme over for opiater.

Dolatramyl må ikke anvendes sammen med alkohol.

Der bør udvises forsigtighed under behandling af patienter med respirationsdepression eller overdreven bronkial sekretion eller ved samtidig behandling med CNS-undertrykkende midler (se pkt. 4.5), eller hvis den anbefalede dosis er kraftigt overskredet (se pkt. 4.9), da muligheden for respirationsdepression ikke kan udelukkes i sådanne situationer.

Risiko ved samtidig brug af sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler:

Samtidig anvendelse af Dolatramyl og sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler kan forårsage sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordination af sedativa, som f.eks. benzodiazepiner, eller lignende lægemidler, forbeholdes patienter, som ikke har alternative behandlingsmuligheder. I tilfælde af, at det besluttes at ordinere Dolatramyl samtidigt med sedativa, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienten bør monitoreres tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at informere patienten og hans/hendes omsorgspersoner om at være opmærksom på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand, er indberettet for patienter, der får tramadol i kombination 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 indiceret, tilrådes det at overvåge patienten nøje, især ved påbegyndelse af behandlingen og dosisforøgelse. Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændringer i mentaltilstand, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis der er formodning om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad. Seponering af serotonerge lægemidler giver sædvanligvis en hurtig bedring.

CYP2D6-metabolisme

Tramadol metaboliseres af leverenzymet CYP2D6. Hvis en patient helt eller delvist mangler dette enzym, kan der muligvis ikke opnås en tilstrækkelig smertestillende effekt. Estimater indikerer, at op til 7 % af den kaukasiske population kan have denne mangel. Hvis patienten imidlertid er en såkaldt "ultrahurtig metabolizer", er der risiko for udvikling af bivirkninger af opioid toksicitet, selv ved almindeligt ordinerede doser.

Almindelige symptomer på opioid toksicitet omfatter konfusion, søvnighed, overfladisk vejrtrækning, små pupiller, kvalme, opkastning, forstoppelse og appetitløshed. I svære tilfælde omfatter dette symptomer på cirkulatorisk og respiratorisk depression, som kan være livstruende og, i meget sjældne tilfælde, dødelig. Nedenfor er en liste over forekomsten af ultrahurtige metabolizere i forskellige populationer:

|  |  |
| --- | --- |
| BefolkningsgruppeAfrikansk/etiopiskAfroamerikanskAsiatiskKaukasisk Græsk Ungarsk Nordeuropæisk | Forekomst %29%3,4% til 6,5%1,2% til 2%3,6% til 6,5%6,0%1,9%1% til 2% |

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

Binyrebarkinsufficiens

Opioidanalgetika kan sommetider forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, som kræver monitorering og substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symptomerne på akut eller kronisk binyrebarkinsufficiens kan omfatte f.eks. svære mavesmerter, kvalme og opkastning, lavt blodtryk, voldsom træthed, nedsat appetit og vægttab.

Postoperativ anvendelse til børn

Der har været rapporter i den offentliggjorte litteratur om, at tramadol givet postoperativt til børn efter tonsillektomi og/eller adenoidektomi for obstruktiv søvnapnø har medført sjældne, men livstruende bivirkninger. Der bør udvises stor forsigtighed ved administration af tramadol til børn til lindring af postoperative smerter, og børnene bør overvåges nøje for symptomer på opioid toksicitet, herunder respirationsdepression.

Børn med kompromitteret vejrtrækningsfunktion

Tramadol frarådes hos børn, hvis vejrtrækningsfunktion kan være nedsat, herunder børn med neuromuskulære lidelser, svære kardielle eller respiratoriske sygdomme, øvre luftvejs- eller lungeinfektioner, multiple traumer eller omfattende operative indgreb. Disse faktorer kan forværre symptomer på opioid toksicitet.

Kramper

Der er indberettet kramper ved terapeutiske doser af tramadolhydrochlorid. Risikoen kan øges ved doser, der overstiger den øvre grænse for normal døgndosis (400 mg tramadol). Risikoen for kramper kan stige hos patienter, som tager tramadolhydrochlorid samtidig med medicin, der sænker krampetærsklen (se pkt. 4.5). Patienter med epilepsi eller med tendens til krampeanfald, bør kun behandles med tramadolhydrochlorid på tvingende indikation.

Abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter

Tramadolhydrochlorid er ikke egnet som erstatning hos opioidafhængige patienter. Selvom det er en opioidagonist, kan tramadol ikke undertrykke morfinabstinenssymptomer.

*Tolerance og Opioid Use Disorder (misbrug og afhængighed)*

Tolerance, fysisk og psykologisk afhængighed og Opioid Use Disorder (OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider såsom f.eks. Dolatramyl. Gentagen brug af Dolatramyl kan føre til Opioid Use Disorder (OUD). En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller bevidst forkert brug af Dolatramyl kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med Dolatramyl påbegyndes og under behandlingen, skal behandlingsmål og en plan for seponering være aftalt med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter bør monitoreres for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. beder om ny recept for tidligt). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

Hyperalgesi

Hyperalgesi kan diagnosticeres, hvis patienten på langvarig opioidbehandling præsenterer sig med øget smerte. Dette kan være kvalitativt og anatomisk forskelligt fra smerter relateret til sygdomsprogression eller til gennembrudssmerter som følge af udvikling af opioidtolerance. Smerter forbundet med hyperalgesi har en tendens til at være mere diffuse end de allerede eksisterende smerter og mindre defineret i kvalitet. Symptomer på hyperalgesi kan forsvinde med en reduktion af opioiddosis.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Total Lactase deficiency) eller glucose/galactose­malabsorption må ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Tramadolhydrochlorid må ikke kombineres med MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

Hos patienter behandlet med MAO-hæmmere i de 14 dage op til anvendelsen af opioid pethidin, er livstruende interaktioner på centralnervesystemet, på den respiratoriske- og kardiovaskulære-funktion blevet observeret. De samme interaktioner med MAO-hæmmere kan ikke udelukkes under behandling med Dolatramyl.

Samtidig indgift af tramadolhydrochlorid og andre CNS-undertrykkende midler, herunder alkohol, kan øge påvirkningen af centralnervesystemet (se pkt. 4.8).

Samtidig brug af Dolatramyl med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død.

Sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler:

Samtidig brug af opioider og sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-undertrykkende virkning. Ved samtidig brug bør dosis og behandlingsvarighed begrænses (se pkt. 4.4).

Resultaterne af farmakokinetiske undersøgelser har hidtil vist at klinisk relevante interaktioner mellem cimetidin (enzymhæmmer) administreret samtidig med eller tidligere er usandsynlige. Samtidig eller tidligere administration af carbamazepin (enzyminduktor) kan reducere den analgetiske virkning og forkorte virkningstiden.

Det kan ikke tilrådes at kombinere lægemidler med både agonistisk og antagonistisk virkning (f.eks. buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) og tramadolhydrochlorid, da den analgetiske virkning af en ren agonist i teorien nedsættes under disse omstændigheder.

Tramadol kan forårsage kramper og øge potentialet for selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI), tricykliske antidepressiva, antipsykotika og andre krampetærskel-sænkende lægemidler (såsom bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) til at forårsage kramper (se pkt. 4.4).

Samtidig terapeutisk anvendelse af tramadol og serotonerge lægemidler, såsom selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI), MAO-hæmmere (se pkt. 4.3), tricykliske antidepressiva og mirtazapin kan forårsage serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4 og 4.8).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med tramadolhydrochlorid og koumarinderivater (f.eks. warfarin), da der er rapporteret om øget INR med major blødning og ekkymoser i huden hos nogle patienter.

Andre aktive stoffer, som hæmmer CYP3A4, såsom ketoconazol og erythromycin, kan hæmme metabolismen af tramadol (N-demethylering) og sandsynligvis også metaboliseringen af den aktive O-demethylerede metabolit. Den kliniske betydning af en sådan interaktion er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.8).

I et begrænset antal studier har den pre- og postoperative administration af den antiemetiske 5-HT3 antagonist ondansetron øget behovet for tramadol hos patienter med postoperative smerter.

Undgå samtidig brug af tramadol med blandede opioid agonister/antogonister eller partiale opioid agonist analgesia, da dette kan reducere tramadols analgesiske effekt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data vedrørende brugen af tramadolhydrochlorid til gravide kvinder.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet. Dyrestudier med tramadol har ved meget høje doser udvist indvirkning på organernes udvikling, knoglevævsdannelsen og dødeligheden hos nyfødte. Ingen teratogene effekter er blevet observeret. Tramadol passerer placenta (se pkt. 5.3).

Dolatramyl frarådes ved graviditet.

Tramadolhydrochlorid - indtaget før eller under fødslen - påvirker ikke livmoderens kontraktionsevne. Hos nyfødte kan det føre til ændringer i åndedrætsfrekvensen; disse er dog som regel ikke klinisk relevante. Vedvarende brug under graviditeten kan føre til, at nyfødte får abstinenssymptomer.

Amning

Ca. 0,1 % af den maternelle dosis tramadol udskilles i human mælk. I tiden umiddelbart efter fødsel svarer dette ved en maternel daglig dosis på op til 400 mg oralt til en gennemsnitlig mængde tramadol indtaget af spædbørn, der ammes, på 3 % af den maternelle, vægttilpassede dosis. Derfor bør tramadol ikke anvendes under amning, eller også bør amningen afbrydes under behandlingen med tramadol. Afbrydelse af amning er normalt ikke nødvendigt efter en enkelt dosis tramadol.

Fertilitet

Undersøgelser efter markedsføringen viser ingen påvirkning af tramadolhydrochlorid på fertilitet. Dyreforsøg viste ingen effekt af tramadolhydrochlorid på fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning

Tramadolhydrochlorid kan også ved korrekt brug medføre bivirkninger såsom søvnighed og svimmelhed og kan derfor svække reaktionsevnen, så evnen til at køre motorkøretøj eller til at betjene maskiner er nedsat. Denne effekt kan potentieres af alkohol i begyndelsen af behandlingen, når lægemidlet udskiftes, og ved samtidig brug af andre CNS-undertrykkende midler eller antihistaminer. Hvis patienten påvirkes skal vedkommende advares om ikke at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Dette gælder især i forbindelse med indtag af alkohol og andre psykofarmaka.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger er kvalme og svimmelhed, som forekommer hos flere end 10 % af patienterne.

Frekvenserne i nedenstående tabel er angivet i henhold til følgende konvention

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | Sjælden | Anafylaktiske reaktioner, hypersensitivitet (f.eks. dyspnø, bronkospasme, hvæsende vejrtrækning, angioneurotisk ødem) |
| *Metabolisme og ernæring* | SjældenIkke kendt | Ændret appetitHypoglykæmi, hyponatriæmi |
| *Psykiske forstyrrelser* | Sjælden | Hallucinationer, konfusion, søvnforstyrrelser, delirium, angst og mareridt. Der kan forekomme psykiske bivirkninger efter administration af tramadolhydrochlorid, som varierer fra person til person i intensitet og form (afhængig af personlighed og behandlingsvarighed). Disse omfatter humørændringer (for det meste eufori, undertiden også dysfori), ændret aktivitetsniveau (for det meste nedsat, undertiden øget) og forandring i kognitiv og sensorisk funktion (f.eks. beslutningsmønster, perceptions-forstyrrelser). Afhængighed kan forekomme.Abstinenssymptomer svarer til de, der forekommer ved seponering af opioider og omfatter: agitation, angst, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, tremor og gastrointestinale symptomer. Andre symptomer, der meget sjældent er set ved seponering af tramadolhydrochlorid, omfatter: panikanfald, svær angst, hallucinationer, paræstesier, tinnitus og usædvanlige CNS-symptomer (f.eks. konfusion, vrangforestilinger, depersonalisation, manglende virkelighedssans, paranoia). |
| *Nervesystemet* | Meget almindeligAlmindeligSjældenMeget sjældenIkke kendt | SvimmelhedHovedpine, døsighedParæstesi, tremor, epileptiforme kramper\*, ufrivillige muskelsammentrækninger, unormal koordination, synkope; taleforstyrrelserVertigoSerotoninsyndrom |
| *Øjne* | Sjælden | Miosis, sløret syn, mydriasis |
| *Hjerte*  | Ikke almindeligSjælden | Kardiovaskulær påvirkning (palpitationer, takykardi, postural hypotension eller kardiovaskulær kollaps). Disse bivirkninger kan særligt forekomme ved intravenøs administration og hos patienter, der er fysisk pressede.Bradykardi, forhøjet blodtryk |
| *Vaskulære sygdomme* | Meget sjælden | Rødmen |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | SjældenIkke kendt | Respirationsdepression\*, dyspnøDer er rapporteret forværring af astma, men en kausal sammenhæng er dog ikke fastslået. Hikke |
| *Mave-tarm-kanalen* | Meget almindeligAlmindeligIkke almindelig | KvalmeOpkastning, obstipation, mundtørhedKvalme; gastrointestinal irritation (en trykken i maven, oppustethed), diarré |
| *Lever og galdeveje* | Meget sjælden | Forhøjet leverenzym |
| *Hud og subkutane væv* | AlmindeligIkke almindelig | HyperhidrosisHudreaktioner (f.eks. pruritus, udslæt, urticaria) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Sjælden | Muskelsvaghed |
| *Nyrer og urinveje* | Sjælden | Vandladningsforstyrrelser (besvær med at lade vandet, dysuri og urinretention) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Almindelig | Træthed |

\* Hvis de anbefalede doser overskrides væsentligt, og der samtidig gives andre centralt depressive midler (se pkt. 4.5), kan der opstå respirationsdepression. Epilepsilignende kramper indtraf hovedsageligt efter administration af høje doser tramadolhydrochlorid eller efter samtidig behandling med lægemidler, som kan sænke krampetærsklen (se pkt. 4.4. og pkt. 4.5).

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af Dolatramyl kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængigt af patientens individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

I princippet kan der ved en intoksikation med tramadol forventes lignende symptomer som ved andre centralt virkende analgetika (opioider). Disse omfatter især myosis, opkastning, kardiovaskulært kollaps, bevidsthedsforstyrrelser stigende til koma, kramper og respiratorisk depression stigende til respirationslammelse. Serotoninsyndrom er også indberettet.

Behandling

De generelle regler for symptomatisk akutbehandling følges. Luftvejene holdes frie og respiration og kredsløb understøttes. Der bør gives naloxon for at ophæve respirations­depressionen. Naloxon-administration kan øge risikoen for kramper. Naloxon havde ingen effekt på kramper i dyrestudier. I sådanne tilfælde skal diazepam administreres intravenøst. I tilfælde af forgiftning med orale formuleringer anbefales det kun at udføre gastrointestinal dekontaminering med aktivt kul inden for 2 timer efter indtagelse af tramadolhydrochlorid. Gastrointestinal dekontaminering på et senere tidspunkt kan være nyttig i tilfælde af forgiftning med usædvanligt store mængder eller depotformuleringer.

Tramadolhydrochlorid elimineres minimalt fra serum ved hæmodialyse og hæmofiltration. Derfor er det utilstrækkeligt at behandle akut tramadolforgiftning udelukkende med hæmodialyse eller hæmofiltrering.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Tramadolhydroclorid er et centralt virkende opioidanalgetikum. Det er en ikke-selektiv ren agonist ved μ-,ð-og k-opioidreceptorer med en større affinitet til μ-receptorer. Andre mekanismer, som bidrager til dets analgetiske virkning, er hæmning af den neuronale genoptagelse af noradrenalin samt forøgelse af serotoninfrigivelsen.

Tramadolhydrochlorid har en antitussiv virkning. I modsætning til morfin har tramadol i analgetiske doser over et bredt område ingen respiratorisk nedsættende virkning. Ligeledes påvirkes den gastrointestinale mobilitet ikke. Virkningen på det kardiovaskulære system er minimal. Styrken af tramadols virkning angives med 1/10 til 1/6 af morfins virkning.

Pædiatrisk population

Effekten af enteral og parenteral administration af tramadol er undersøgt i kliniske forsøg på mere end 2000 pædiatriske patienter fra nyfødte til 17 års alderen. Indikationerne for smertebehandling undersøgt i disse forsøg omfattede smerter efter operation (primært abdominal operation), efter kirurgisk fjernelse af tænder, smerter ved frakturer, forbrænding og traumer samt andre smertefulde tilstande som normalt kræver analgetisk behandling i mindst 7 dage.

Ved enkeltdoser op til 2 mg/kg eller flere doser op til 8 mg/kg per dag (op til maksimalt 400 mg per dag) viste effekten af tramadol sig at være bedre end placebo og bedre eller lige så god som paracetamol, nalbufin, pethidin eller lavdosis morfin. De udførte forsøg bekræftede effekten af tramadol. Sikkerhedsprofilen for tramadol var sammenlignelig hos voksne og børn over 1 år (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Mere end 90 % af tramadolhydrochlorid absorberes efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed ligger på ca. 70 %, uanset om et måltid indtages samtidigt. Forskellen mellem absorberet og ikke-metaboliseret tilgængeligt tramadol kan sandsynligvis forklares med en lav first-pass metabolisme. Efter oral anvendelse ligger first-pass metabolismen på maximalt 30 %.

Efter anvendelse af tramadolhydrochlorid 100 mg opnås den maksimale koncentration Cmax = 141 ± 40 ng/ml efter 4,9 timer. Efter anvendelse af tramadolhydrochlorid 200 mg opnås Cmax260 ± 62 ng/ml efter 4,8 timer.

Fordeling

Tramadolhydrochlorid har en høj vævsaffinitet (Vd,ß= 203 ±40 l). Plasmaproteinbindingen er ca. 20 %.

Tramadolhydrochlorid passerer over blodhjernebarrieren og over placenta. Meget små mængder af substansen og dens O-desmethylderivat er fundet i brystmælk (henholdsvis

0,1 % og 0,02 % af den givne dosis).

Biotransformation

Eliminationshalveringstiden t½,β ligger uanset anvendelsesmåden på ca. 6 timer. Ved patienter over 75 år kan denne være forlænget med en faktor på ca. 1,4.

Tramadolhydrochlorid metaboliseres i mennesket hovedsageligt ved hjælp af N- og O-demethy­lering samt med kojugation af O-demethyleringsprodukter med glucuronsyre. Kun O-desmethyl­tramadol er farmakologisk aktiv. Der er betydelige interindividuelle kvantitative forskelle mellem de andre metabolitter.

I urinen er der hidtil fundet 11 metabolitter. Resultater fra dyrestudier har vist, at O-desmethyl­tramadol er mere potent end modersubstansen med en faktor 2-4. Dens halveringstid t½,β (6 raske forsøgspersoner) er på 7,9 timer (range 5,4 - 9,6 timer) og tilnærmelsesvis den samme som for tramadolhydrochlorid.

Hæmningen af et eller begge typer af isoenzymerne CYP3A4 og CYP2D6 involveret i biotransformationen af tramadolhydrochlorid kan måske påvirke plasmakoncentrationen af tramadol eller dets aktive metabolitter.

Elimination

Tramadolhydrochlorid og dets metabolitter udskilles næsten fuldstændig renalt. Den kumulative urinudskillelse er på 90 % af den samlede radioaktivitet af den anvendte dosis. Ved forstyrrelser i lever- og nyrefunktionen skal der regnes med en minimal forlængelse af halveringstiderne. Ved patienter med levercirrhose blev der bestemt eliminations-halveringstider på hhv. 13,3 ± 4,9 timer (tramadol) og 18,5 ± 9,4 timer (O-desmethyl­tramadol), i et ekstremt tilfælde på hhv. 22,3 timer og 36 timer. Ved patienter med nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 5 ml/min.) lå værdierne på hhv. 11 ± 3,2 timer og 16,9 ± 3 timer, i et ekstremt tilfælde på hhv. 195 timer og 43,2 timer.

Linearitet/non-linearitet

Inden for det terapeutiske dosisområde viser tramadol en lineær farmakokinetisk profil.

Relationen mellem serumkoncentrationer og analgetisk virkning er dosisafhængig, dog med store afvigelser i enkelte tilfælde. Som regel virker en serumkoncentration på 100-300 ng/ml.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for tramadol og O-desmethyltramadol efter enkeltdosis og flerdosis oral administration til individer i alderen 1 år til 16 år fandtes generelt at være sammenlignelig med voksne efter dosisjustering for kropsvægt, men med en højere variabilitet hos børn i alderen fra 8 år og nedefter.

Farmakokinetikken for tramadol og O-desmethyltramadol er undersøgt, men ikke fuldt karakteriseret, hos børn under 1 år. Information fra studier omfattende denne aldersgruppe tyder på at dannelseshastigheden for af O-desmethyltramadol via CYP2D6 øges kontinuert hos nyfødte, og voksenniveau of CYP2D6 aktivitet antages at blive nået omkring 1 års alderen. Endvidere kan immature glucuronidiseringssystemer og immatur renal funktion resultere i langsom elimination og akkumulering af O-desmethyltramadol hos børn under 1 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ved gentagen peroral og parenteral administration af tramadolhydrochlorid i 6-26 uger til rotter og hunde og peroralt i 12 måneder til hunde viste de hæmatologiske, klinisk-kemiske og histologiske undersøgelser ingen tegn på substansbetingede forandringer. Først efter store doser, som lå langt over det terapeutiske område, viste der sig CNS-symptomer: Rastløshed, salivation, kramper og reduceret vægtforøgelse. Uden at vise reaktioner tålte rotter og hunde perorale doser på hhv. 20 mg/kg og 10 mg/kg kropsvægt og hunde rektale doser på 20 mg/kg kropsvægt.

Tramadol-doseringer fra 50 mg/kg/dag forårsagede ved rotter maternal-toksiske effekter og førte til en stigning i dødeligheden af nyfødte. I afkommet forekom der retarderinger i form af forstyrrelser i knoglevævsdannelsen og forsinket vaginal- og øjenåbning. Hanrotternes fertilitet blev ikke påvirket. Hunnerne viste efter høje doseringer (fra 50 mg/kg pr. dag) en reduceret drægtighedsrate. Ved kaniner forekom der fra 125 mg/kg maternal-toksiske effekter som skeletanomalier i afkommet.

I nogle *in-vitro*-testsystemer blev der set tegn på mutagene effekter. *In-vivo*-undersøgelser viste ingen tegn på mutagen effekt. Tramadol kan på basis af det hidtil foreliggende materiale klassificeres som en ikke mutagen substans.

Undersøgelser af det tumorfremkaldende potentiale i tramadolhydrochlorid blev gennemført på rotter og mus.

Undersøgelsen med rotter viste ingen tegn på substansbetinget forøget tumorincidens. I undersøgelsen med mus blev der set en forøget incidens af levercelleadenomer ved handyr (en dosisafhængig, non-signifikant stigning fra 15 mg/kg og opad) og en stigning af lungetumorer ved hundyr i alle dosisgrupper (signifikant, men ikke dosisafhængig).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose

Vandfri, kolloid silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk

*100 mg*

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydrat

Talcum (E553 b)

Macrogol

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

*150 mg*

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydrat

Talcum (E553 b)

Macrogol

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Brun jernoxid (E172)

Quinolingul lak (E104)

*200 mg*

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydrat

Talcum (E553 b)

Macrogol

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Quinolingul lak (E104)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Al/OPA/PVC/Al blister

2 år.

Al/PVC/PE/PVDC-blister

3 år.

HDPE-beholder

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Al/OPA/PVC/Al blister

Pakningsstørrelser: Kartonæske med 10, 20, 20×1, 28, 30, 50, 56, 60, 60×1, 90 og 100 stk.

Al/PVC/PE/PVDC-blister

Pakningsstørrelser: Kartonæske med 10, 20, 20×1, 28, 30, 50, 56, 60, 60×1, 90 og 100 stk.

HDPE-beholder

- *HDPE-beholder med børnesikret polypropylenlåg*

Pakningsstørrelser: 100 stk.

- *HDPE-beholder med polypropylen-skruelåg (doseringsbeholder)*

Pakningsstørrelser: 500 og 1000 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 100 mg: 48179

 150 mg: 48180

 200 mg: 48181

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. oktober 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 7. august 2024