

 28. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tramadol "Krka", hårde kapsler**

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

 30657

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tramadol "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver hård kapsel indeholder 50 mg tramadolhydrochlorid.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde kapsler (kapsler)

 Bunden af kapslen er hvid og toppen er blå. Kapslerne er fyldt med et hvidt eller næsten hvidt pulver. Kapselstørrelsen er nr.: 4. Længden af den fyldte kapsel er 14‑15 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af moderate til stærke smerter hos voksne og unge på 12 år og ældre.

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 Dosis bør tilpasses intensiteten af smerten samt den individuelle patients følsomhed. Generelt skal den lavest effektive dosis til at opnå analgesi anvendes. En samlet daglig dosis på 400 mg aktiv substans bør ikke overskrides, undtagen under særlige kliniske omstændigheder.

 Medmindre andet er ordineret, skal Tramadol "Krka" administreres på følgende måde:

 *Voksne og unge på 12 år og ældre:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Doseringsform | Enkeltdosis | Samlet daglig dosis |
| Tramadol "Krka" | 50-100 mgHver 4. til 6. time(1 til 2 hårde kapsler)(se pkt. 5.1) | 400 mg(Op til 8 hårde kapsler) |

 Hvis ikke der opnås tilstrækkelig smertelindring inden for 30 til 60 minutter efter administration af en enkelt dosis på 50 mg tramadolhydrochlorid, kan endnu en enkeltdosis på 50 mg administreres.

 Hvis smerterne er stærke og det er sandsynligt at behovet er større, kan en højere enkeltdosis af Tramadol "Krka" (100 mg tramadolhydrochlorid) gives som initialdosis.

 **Akutte smerter:** En initialdosis på 100 mg er normalt nødvendig. Denne kan efterfølges af doser på 50 eller 100 mg i intervaller på 4-6 timer og behandlingsvarigheden skal tilpasses det kliniske behov.

 **Smerter associeret med kroniske tilstande:** En initialdosis på 50 mg anbefales efterfulgt af dosistitrering tilpasset smerteintensiteten. Behovet for fortsat behandling bør vurderes med jævne mellemrum, da abstinenssymptomer og afhængighed er blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

 *Pædiatrisk population*

 Tramadol "Krka" kapsler er ikke egnede til børn under 12 år.

 *Ældre*

 Dosisjustering er normalt ikke nødvendig hos patienter op til 75 år uden klinisk manifesteret 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 leverinsufficiens*

 Hos patienter med nyre- og/eller leverinsufficiens er eliminationen af tramadol forlænget. Hos disse patienter skal forlængelse af doseringsintervallet nøje overvejes i forhold til patientens behov.

 Administration

 Til oral administration.

 Kapslerne skal tages hele med tilstrækkelig væske, med eller uden mad, og må ikke deles eller tygges.

 *Administrationsvarighed*

 Tramadol "Krka" bør under ingen omstændigheder administreres i længere tid end højst nødvendigt. Hvis sygdommens karakter og alvorlighedsgrad kræver langvarig smertebehandling med Tramadol "Krka", bør der udføres omhyggelig og regelmæssig monitorering (om nødvendigt med pauser i behandlingen) for at klarlægge, hvorvidt og i hvilken udstrækning yderligere behandling er nødvendig.

 *Behandlingsmål og seponering*

 Før behandling med Tramadol "Krka" 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**

 Tramadol "Krka" er kontraindiceret:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Ved akut forgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller andre psykotropiske lægemidler.
* Hos patienter som får MAO-hæmmere eller har taget dem inden for de sidste 14 dage (se pkt. 4.5).
* Hos patienter med epilepsi, som ikke er tilstrækkelig kontrolleret ved behandling.
* Til anvendelse ved narkotikaafvænning.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Tramadol "Krka" kapsler må kun anvendes med stor forsigtighed til patienter som er afhængige af opioider, patienter med hovedskader, shock, bevidsthedsforstyrrelser af uvis oprindelse, forstyrrelser i åndedrætscentret eller åndedrætsfunktionen, tilstande med forhøjet intrakranielt tryk.

 Hos patienter, der er overfølsomme over for opiater, bør produktet kun anvendes med forsigtighed.

 Der er rapporteret om kramper hos patienter, som er behandlet med tramadol inden for de anbefalede doseringsniveauer. Risikoen kan blive øget, når dosis af tramadol overstiger den højeste anbefalede daglige dosis (400 mg). Tramadol kan tillige øge risikoen for krampe hos patienter, som tager andre lægemidler, der sænker krampetærsklen (se pkt. 4.5). Patienter med epilepsi eller med risiko for krampeanfald bør kun behandles med tramadol, hvis der er tvingende omstændigheder.

 Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med respiratorisk depression eller ved samtidig administration af CNS-depressiva (se pkt. 4.5), eller hvis den anbefalede dosis overskrides væsentligt (se pkt. 4.9), da muligheden for respiratorisk depression ikke kan ekskluderes i disse situationer.

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.

 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.

 Tolerance og Opioid Use Disorder (misbrug og afhængighed)

 Tolerance, fysisk og psykologisk afhængighed samt Opioid Use Disorder (OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider såsom f.eks. Tramadol "Krka". Gentagen brug af Tramadol "Krka" 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 Tramadol "Krka" 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 Tramadol "Krka" 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.

 Tramadol er ikke egnet som erstatning til opioidafhængige patienter. Selv om det er en opiodiagonist kan tramadol ikke undertrykke morphinabstinenssymptomer.

 Samtidig anvendelse af tramadol og sedative lægemidler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedation, respiratorisk depression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse sedative lægemidler kun anvendes til patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere tramadol samtidig med sedative lægemidler, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig.

 Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respiratorisk depression og sedation. I den forbindelse anbefales det på det kraftigste at informere patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

 Når en patient ikke længere har brug for behandling med tramadol, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer.

 *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:

 Population Forekomst (%)

 Afrikansk/etiopisk 29 %

 Afro-amerikansk 3,4-6,5 %

 Asiatisk 1,2-2 %

 Kaukasisk 3,6-6,5 %

 Græsk 6,0 %

 Ungarsk 1,9 %

 Nordeuropæisk 1-2 %

 *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.

 Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige "natriumfri".

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

 Tramadol "Krka" bør ikke kombineres med MAO-hæmmere (se pkt. 4.3).

 Patienter behandlet med MAO-hæmmere inden for 14 dage før behandling med opiodet petidin har fået livstruende interaktioner med påvirkning af det centrale nervesystem, respirations- og kredsløbscentrene. Muligheden for tilsvarende interaktioner mellem MAO-hæmmere og Tramadol "Krka" kan ikke udelukkes.

 Ved samtidig behandling med Tramadol "Krka" og andre lægemidler, som undertrykker det centrale nervesystem, inklusive alkohol, kan virkningen på det centrale nervesystem forstærkes (se pkt. 4.8).

 Samtidig anvendelse af opioider og sedative lægemidler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for sedation, respiratorisk depression, koma og død på grund af additiv CNS‑undertrykkende effekt. Ved samtidig anvendelse bør dosis og varighed begrænses (se pkt. 4.4). Samtidige brug af Tramadol "Krka" med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død.

 Resultaterne af farmakokinetiske undersøgelser har hidtil vist, at der ikke skal regnes med klinisk relevante interaktioner ved samtidig eller tidligere anvendelse af cimetidin (enzyminhibitor).

 Samtidig eller tidligere anvendelse af carbamazepin (enzyminduktor) kan nedsætte den analgetiske virkning og forkorte virkningens varighed.

 Tramadol kan forårsage kramper og øge potentialet for, at selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI’er), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI’er), tricykliske antidepressiva, antipsykotika og andre lægemidler der sænker krampetærsklen (såsom bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) forårsager kramper.

 Samtidig terapeutisk anvendelse af tramadol og serotonerge lægemidler, såsom selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI’er), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI’er), 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 tramadol og coumarin-derivater (f.eks. warfarin) på grund af rapporterede tilfælde af forhøjet INR med alvorlig blødning og ekkymose hos nogle patienter.

 Andre lægemidler med kendte CYP3A4-hæmmende egenskaber, f.eks. ketoconazol og erythromycin, kan muligvis hæmme tramadols metabolisering (N-demethylering), sandsynligvis også metaboliseringen af den aktive O-demethylerede metabolit. Den kliniske betydning af denne interaktion er ikke kendt (se pkt. 4.8).

 I et begrænset antal studier har den præ- eller postoperative indgift af antiemetikummet 5-HT3, antagonisten ondansetron, øget behovet for tramadol hos patienter med postoperative smerter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

 Dyreforsøg med tramadol har ved meget høje doser udvist indvirkning på organernes udvikling, knoglevævsdannelsen og dødeligheden hos nyfødte. Tramadol passerer placenta. Der er utilstrækkelige data tilgængelige vedrørende sikkerheden af tramadol under graviditet hos mennesker. Derfor bør Tramadol "Krka" ikke bruges til gravide kvinder.

 Tramadol - 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

Post marketing overvågning tyder ikke på at tramadol har indflydelse på fertiliteten. Dyrestudier har ikke vist at tramadol har indflydelse på fertiliteten.

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

 Mærkning.

 Tramadol "Krka" kan på grund af bivirkninger påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad. Tramadol "Krka" kan, også selv ved korrekt brug, forårsage somnolens og svimmelhed og derfor svække reaktionsevnen, så evnen til at køre motorkøretøj eller til at betjene maskiner er nedsat. Dette gælder især i forbindelse med andre psykotropiske stoffer, specielt alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

 Frekvenser er angivet som følger:

* 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).

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Ikke kendt |
| Immunsystemet |  |  |  | Allergiske reaktioner (f.eks. dyspnø, bronkospasmer, pibende vejrtrækning, angioneurotisk ødem) og anafylaksi. |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | Ændringer i appetitten | Hypoglykæmi |
| Psykiske forstyrrelser |  |  |  | Hallucinationer, konfusion, søvnforstyrrelser, delirium, angst og mareridt. Efter anvendelse af tramadol kan der opstå psykiske bivirkninger, som varierer individuelt med hensyn til styrke og art (afhængigt af personlighed og behandlingsvarighed). Disse bivirkninger omfatter humørforandringer (for det meste løftet stemning, undertiden dysfori), forandringer i aktivitetsniveauet (for det meste nedsat aktivitet, undertiden øget) og forandringer i den kognitive og sensoriske funktion (f.eks. beslutningsadfærd, opfattelsesforstyrrelser). Lægemiddelafhængighed kan forekomme.1Abstinenssymptomer, som ligner dem, der forekommer under opiatafvænning, kan vise sig som følgende: ophidselse, angst, nervøsitet, søvnløshed, hyperkinesi, tremor, gastrointestinale symptomer. Andre symptomer, der meget sjældent ses ved seponering af tramadol inkluderer: panikangst, svær angst, hallucinationer, paræstesi, tinnitus og usædvanlige CNS-symptomer (f.eks. konfusion, vrangforestillinger, depersonalisation, derealisation, paranoia). |  |
| Nervesystemet | Svimmelhed. | Hovedpine, somnolens. |  | Paræstesi, tremor, ufrivillige muskelsammentrækninger, anormal koordination og synkope, taleforstyrrelser.Kramper indtraf hovedsageligt efter administration af høje doser tramadol eller efter samtidig behandling med lægemidler, som kan sænke krampetærsklen (se pkt. 4.4 og 4.5). | Serotonin-syndrom |
| Øjne |  |  |  | Miosis, mydriasis, sløret syn. |  |
| Hjerte |  |  | Påvirkning af den kardiovaskulære regulering (palpitationer, takykardi). Disse bivirkninger kan især forekomme ved intravenøs administration og hos patienter, der er fysisk stressede. | Bradykardi. |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Påvirkning af den kardiovaskulære regulering (postural hypotension eller kardiovaskulært kollaps). Disse bivirkninger kan især forekomme ved intravenøs administration og hos patienter, der er fysisk stressede. |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  | Respiratorisk depression, dyspnø.Respiratorisk depression kan forekomme, hvis den anbefalede dosis overskrides væsentligt, eller hvis der samtidig administreres andre centralnerveundertrykkende lægemidler (se pkt. 4.5). Forværring af astma er blevet rapporteret, men en årsagssammenhæng er ikke fastlagt. | Hikke |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme. | Opkastning, forstoppelse, mundtørhed. | Kløgning, gastro-intestinale gener (trykken i maven og oppustethed), diarré. |  |  |
| Lever og galdeveje  |  |  |  |  | I få isolerede tilfælde er der observeret forhøjede værdier af leverenzymer, som tidsmæssigt faldt sammen med brug af tramadol. |
| Hud og subkutane væv |  | Hyperhidrose. | Hudreaktioner (f.eks. pruritus, rødmen af huden og urticaria). |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  | Muskelsvaghed. |  |
| Nyrer og urinveje |  |  |  | Vandladningsforstyrrelser (dysuri og urinretention). |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Træthed. |  |  |  |
| Undersøgelser |  |  |  | Forhøjet blodtryk. |  |

1Gentagen brug af Tramadol "Krka" 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Symptomer

 Principielt 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 almene nødforanstaltninger gælder. Hold luftvejene åbne (aspiration), oprethold vejrtrækning og kredsløb afhængigt af symptomerne. Som antidot ved respirationsdepression anvendes naloxon. I dyreforsøg var naloxon uden virkning på kramper. I sådanne tilfælde bør diazepam administreres intravenøst.

 Ved forgiftning med orale formuleringer anbefales dekontaminering med aktivt kul eller maveudskylning, kun inden for 2 timer efter indtagelse af tramadol. Tømning af mave-tarm-kanalen på et senere tidspunkt kan være til nytte ved forgiftning med usædvanligt store mængder.

 Tramadol elimineres i minimalt omfang fra serum ved hæmodialyse eller hæmofiltrering. Det er derfor ikke tilstrækkeligt kun med hæmodialyse eller hæmofiltrering ved behandling af akut forgiftning med Tramadol "Krka".

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

 *Virkningsmekanisme*

 Tramadol er et centralt virkende opioidanalgetikum. Det er en ikke-selektiv agonist til µ-, δ- og κ -opioidreceptorer med en større affinitet til µ-receptoren. Andre mekanismer, som kan bidrage til dets analgetiske virkning, er hæmning af den neuronale genoptagelse af noradrenalin samt forøgelse af serotoninfrigivelsen.

 *Klinisk virkning og sikkerhed*

 Tramadol har en antitussiv virkning. I modsætning til morphin har tramadol, i analgetiske doser over et bredt område, ingen respiratorisk nedsættende virkning. Ligeledes påvirkes den gastrointestinale mobilitet ikke. Virkninger på det cardiovaskulære system synes at være minimal. Styrken af tramadols virkning er rapporteret til at være 1/10 (en tiendedel) til 1/6 (en sjettedel) af morphins virkning.

 *Pædiatrisk population*

 Effekten af enteral og parenteral administration af tramadol er undersøgt i kliniske forsøg med mere end 2.000 pædiatriske patienter i alderen fra nyfødt til 17 år. Indikationerne for smertebehandling undersøgt i disse forsøg omfattede smerter efter operation (primært abdominal), efter kirurgisk fjernelse af tænder, smerter ved frakturer, forbrænding eller traumer samt andre smertefulde tilstande, som normalt kræver analgetisk behandling i mindst 7 dage.

 Ved enkeltdoser på op til 2 mg/kg eller flere doser på 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 morphin. De udførte forsøg bekræftede effekten af tramadol. Sikkerhedsprofilen af tramadol var sammenlignelig hos voksne og børn over 1 år (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Mere end 90 % af tramadol absorberes efter oral administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er ca. 70 %, uanset om det tages med mad. Forskellen mellem absorberet og ikke-metaboliseret tilgængeligt tramadol kan sandsynligvis forklares med en lav first-pass metabolisme. Efter oral administration ligger first-pass metabolismen på maksimalt 30 %.

*Fordeling*

Efter oral administration af 100 mg tramadol i flydende form, blev peak plasmakoncentrationen efter 1,2 timer udregnet til at være Cmax =309 ±90 ng/ml. Efter den samme dosis på tabletform var peak plasmakoncentrationen efter 2 timer Cmax =280 ±49 ng/ml.

Tramadol har en høj vævsaffinitet (V d,ß=203 +40 l). Plasmaproteinbindingen er ca. 20 %.

Tramadol passerer over blodhjernebarrieren og over placenta. Meget små mængder af substansen og O-desmethylderivatet er fundet i brystmælk (henholdsvis 0,1 % og 0,02 % af den givne dosis).

 *Biotransformation*

 Tramadol metaboliseres hos mennesket hovedsageligt gennem N- og O-demethylering samt ved konjugation 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 dyreforsøg har vist, at O-desmethyltramadol er 2-4 gange mere potent end modersubstansen. Dets halveringstid t1/2,ß (6 raske frivillige forsøgspersoner) er på 7,9 timer (interval 5,4 - 9,6 timer) og er tilnærmelsesvis den samme som for tramadol.

 Hæmningen af en eller begge typer af isoenzymer (CYP3A4 og CYP2D6), som er involveret i biotransformationen af tramadol, kan påvirke plasmakoncentrationen af tramadol eller dets aktive metabolit.

 *Elimination*

 Tramadol og dets metabolitter udskilles næsten fuldstændig via nyrerne. Den kumulative urinudskillelse er på 90 % af den samlede radioaktivitet af den administrerede dosis. Elimineringshalveringstiden t1/2, ligger uanset indgivelsesmåde på ca. 6 timer. Hos patienter over 75 år kan denne være forlænget med en faktor på ca. 1,4. I tilfælde af nedsat nyre- eller leverfunktion kan halveringstiden være let forlænget. Hos patienter med levercirrhose blev der bestemt eliminationshalveringstider 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. Hos 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. 19,5 timer og 43,2 timer.

 *Linearitet/non-linearitet*

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

 *Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold*

 Forholdet mellem serumkoncentrationer og analgetisk virkning er dosisafhængig, dog med store afvigelser i enkelte tilfælde. En serumkoncentration på 100-300 ng/ml giver som regel analgetisk effekt.

*Pædiatrisk population*

 Farmakokinetikken for tramadol og O-desmethyltramadol, efter enkelte og multiple doser via oral administration til individer i alderen 1 til 16 år, blev generelt fundet til at være sammenlignelig med den hos 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 O-desmethyltramadol via CYP2D6 øges kontinuerligt hos nyfødte, og voksenniveau af CYP2D6 aktivitet antages at blive nået omkring 1 års alderen. Endvidere kan immature glucuronidiseringssystemer og immatur nyrefunktion resultere i langsom elimination og akkumulering af O-desmethyltramadol hos børn under 1 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Ved gentagen oral og parenteral administration af tramadol i 6 til 26 uger til rotter og hunde og oralt i 12 måneder til hunde viste de hæmatologiske, klinisk-kemiske og histologiske undersøgelser ingen tegn på substansbetingede forandringer. Først efter høje doser, som lå langt over det terapeutiske område, forekom der symptomer fra centralnervesystemet: rastløshed, spytsekretion, kramper, reduceret vægtforøgelse. Uden at vise reaktioner, tålte rotter og hunde orale doser på hhv. 20 mg/kg og 10 mg/kg kropsvægt og hunde rektale doser på 20 mg/kg kropsvægt.

 Tramadol-doser fra 50 mg/kg/dag forårsagede hos rotter toksiske effekter hos hunner og førte til en stigning i dødeligheden af nyfødte. I afkommet forekom der abnormaliteter i form af forstyrrelser i knoglevævsdannelsen og forsinket vaginal- og øjenåbning. Hanrotternes fertilitet blev ikke påvirket. Efter højere doser (fra 50 mg/kg/dag) udviste hunner en nedsat drægtighedsfrekvens. Hos kaniner forekom der toksiske effekter hos hunner fra 125 mg/kg og opefter og skeletanomalier hos afkommet.

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

 Undersøgelser af det tumorfremkaldende potentiale i tramadolhydrochlorid blev gennemført i rotter og mus. Undersøgelsen af rotter viste ingen evidens for substans-betinget forøget tumorincidens. I undersøgelsen af mus blev der set en forøget incidens af levercelle-adenomer hos hanner (en dosisafhængig, non-signifikant stigning fra 15 mg/kg og opefter) og en stigning af lungetumorer hos hunner i alle dosisgrupper (signifikant, men ikke dosisafhængig).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Talcum

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal:

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Gelatine

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

 Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blisterpakninger (PVC film/Alu folie).

 Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50, 60, 90 og 100 hårde kapsler i en æske.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 59094

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 5. januar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. januar 2025