

## **VALMISTEYHTEENVETO**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tramadol Hexal 50 mg kovat kapselit  
Tramadol Hexal 100 mg kovat kapselit

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

50 mg: 1 kapseli sisältää 50 mg tramadolihydrokloridia.  
100 mg: 1 kapseli sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Kapseli, kova.

50 mg: Valkoinen kova kapseli, jossa sinisellä merkintä GEA ja GZ 50  
100 mg: Valkoinen kova kapseli, jossa sinisellä merkintä GEA ja HB 100

### **4. KLIININSET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Vaikean ja keskivaikan kivun hoito.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

##### Annostus

Annostus määrätyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen herkkyden mukaan. Yleensä tulee käyttää pienintä analgeettisesti vaikuttavaa annosta. Ainoastaan poikkeuksellisissa hoitolanteissa voidaan antaa yli 400 mg tramadolihydrokloridia vuorokaudessa.

Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, Tramadol Hexal -valmisteen annostus on seuraava:

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:*

Tavallinen aloitusannos on 50–100 mg.

Pitkäaikaisessa käytössä annostus on 50–100 mg 6–8 tunnin välein. Tramadol on opioidiryhmän analgeetti, jonka käytössä on kuvattu riippuvuutta. Hoidon jatkamisen tarve tulee arvioida säännöllisesti

Tramadol Hexal -valmistetta ei tule missään olosuhteissa käyttää kauemmin kuin on ehdottomasti välttämätöntä. Mikäli sairauden luonne ja vaikeusaste edellyttävät kivun pitkäaikaishoitoa Tramadol Hexal -valmisteella, potilaan tilannetta on huolellisesti ja säännöllisesti seurattava (ja mahdollisesti pidettävä hoitotaukoja) sen selvittämiseksi, missä määrin hoidon jatkaminen on tarpeen.

*Pediatriset potilaat*

Tramadol Hexal ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

### *Iäkkääät henkilöt*

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa alle 75-vuotiaille potilaalle, joilla ei ole kliinistä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiailla henkilöillä lääkkeen poistuminen elimistöstä saattaa olla hidastunut. Tämän vuoksi annosteluväliä on tarpeen mukaan pidennettävä potilaan tilanteen mukaisesti.

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat/dialyysihitoa saavat ja maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tramadolin eliminaatio saattaa olla hidastunut. Näillä potilailla tulee vakavasti harkita annosteluvälin pidentämistä potilaan tarpeen mukaan. Tramadol Hexal -kapseleita ei suositella potilaalle, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

### Antotapa

Kapseleita ei saa jakaa eikä purra, vaan ne niellään kokonaisina riittävän nestemäärään kera. Lääke voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

### Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen Tramadol Hexal -hoidon aloittamista, on yhdessä potilaan kanssa sovittava kivunhoitosuositusten mukaisesta hoitostrategiasta, johon sisältyvät hoidon kesto, hoitotavoitteet ja suunnitelma hoidon lopettamiseksi. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarvetta, harkita hoidon lopettamista ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihitoa, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos riittävä kivunhallinta ei ole saavutettu, hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Tramadolia ei pidä antaa potilaalle

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on akuutti alkoholin, hypnotin, analgeetin, opioidin tai muuiden psykenlääkkeiden aiheuttama myrkkytys
- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käytäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5)
- joilla on epilepsia, jota ei ole saatu hoidolla hallintaan  
Tramadolia ei saa käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tramadol Hexal -valmisteen käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta potilailla, joilla esiintyy opioidiriippuvuutta, joilla on pään vamma, jotka ovat sokissa, joiden tajunnan taso on tuntemattomasta syystä alentunut, joilla on hengityskeskuksen tai hengitystoiminnan häiriötä tai joilla aivopaine on kohonnut.

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

### Serotoniinioireyhtymä

Mahdollisesti hengenvaarallista serotoniinioireyhtymää on raportoitu tramadolia saaneilla potilailla, jotka ovat käyttäneet tramadolia joko yhdessä toisten serotonergisten lääkeaineiden kanssa tai yksinään (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoninioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä sen mukaan, miten vakavia oireet ovat. Serotonergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti.

#### Hengityslama ja uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidiyliannostuksen ensisijainen riski on hengityslama (ks. kohta 4.9).

Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos potilaalla on hengityslama tai jos hän saa samanaikaisesti keskushermosta lamaavia lääkeaineita (ks. kohta 4.5) tai jos suositeltu annostus ylittyy huomattavasti (ks. kohta 4.9), koska hengityslaman mahdolliisuutta ei voida näissä tilanteissa sulkea pois.

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Opioidit voivat myös pahentaa uniapneaa (ks. kohta 4.8). Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisanonksien vähentämistä.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:

Tramadol Hexal -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman.

Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrättää samanaikaisesti vain sellaisille potilaalle, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrättää Tramadol Hexal -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdolliestiin lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedation merkkien ja oireiden varalta.

On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Kouristuksia on todettu joillakin potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositelluilla annostasoilla. Riski saattaa olla suurempi tramadolihydrokloridiannosten ylittäessä suositellun enimmäisvuorokausiannoksen (400 mg). Lisäksi tramadoli saattaa lisätä epileptisten kohtausten riskiä potilailla, jotka käyttävät muita epileptistä kohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotila ita tai epileptisille kohtauksille alittiota potilaita tulee hoitaa tramadolilla ainoastaan pakottavissa tilanteissa.

#### Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten Tramadol Hexal -valmisteen, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, fyysisistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriön (OUD). Toistuva Tramadol Hexal -valmisteen käyttö voi aiheuttaa opioidien käyttöhäiriön. Suurempi annos ja opioidihoidon pidempi kesto voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Tramadol Hexal -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen ohjeiden vastainen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisriski on suurentunut potilailla, joilla tai joiden sukulaissilla (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt pälteiden (mukaan lukien alkoholin) käytön ongelmia, tupakoitsijoilla sekä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyshäiriöitä (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta ja persoonallisuushäiriöitä).

Ennen hoidon aloittamista Tramadol Hexal -valmisteella ja hoidon aikana potilaan kanssa on sovittava hoidon tavoitteista ja lopettamissuunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Ennen hoitoa ja sen aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava sellaisten merkkien varalta, jotka viittaavat pähdehakuiseen käyttäytymiseen (esim. liian aikaisin tehdyt reseptien uusimispyyynnöt). Tähän sisältyy samanaikaisten käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Potilaille, joilla on opioidien käyttöhäiriön merkkejä tai oireita, pitää harkita riippuvuuksien hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvalta potilaalla Tramadol Hexal -hoidon tulee olla lyhytkestoinen ja tapahtua tarkassa lääkärin valvonnassa.

Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoitoa, annoksen pienentäminen asteittain on suositeltavaa vieroitusoireiden ehkäisemiseksi.

Tramadol ei sovella korvaushoidoksi opioidiriippuvaisille potilaalle. Vaikka tramadol on opioidiagonisti, sillä ei voida estää morfiinivieroituksen oireita.

#### Lisämunuaisen vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat toisinaan aiheuttaa palautuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoittoa. Akuutin tai kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita voivat olla esim. kova vatsakipu, pahoinvohti ja oksentelu, matala verenpaine, äärimmäinen väsymys, ruokahaluttomuus ja lahtuminen.

#### CYP2D6-metabolia

Tramadol metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai hänenläpä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävä kipua lievittäävä vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloja, opioidimyrkykseen liittyvien haittavaikutusten kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla.

Opioidimyrkyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, unelaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvohti, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vaikeissa tapauksissa potilas voi oirehtia verenkiuron tai hengityksen lamaantumista mikä voi uhata henkeä ja erittäin harvoin johtaa kuolemaan. Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloidien osuudet on kuvattu alla:

<i>Populaatio</i>	<i>Esiintyvyys %</i>
Afrikkalaiset/etiopialaiset	29 %
Afroamerikkalaiset	3,4-6,5 %
Aasialaiset	1,2-2 %
Valkoihiset	3,6-6,5 %
Kreikkalaiset	6,0 %
Unkarilaiset	1,9 %
Pohjoiseurooppalaiset	1-2 %

#### Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla

Julkaisussa kirjallisudessa on raportoitu, että obstruktivisen uniapnean takia tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu tramadol on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittataajuksia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tramadolia lapsille leikkauksen jälkeiseen kivunlievitykseen, ja heitä on seurattava tarkoin opioidimyrkyksen oireiden, kuten hengitysvajauksen, varalta.

#### Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt

Tramadolin käyttöä ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta saattaa olla heikentynyt esimerkiksi neuromuskulaaristen häiriöiden, vaikeiden sydän- tai hengityselinsairauksien, ylhähengitystie- tai keuhkoinfektioiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Nämä tekijät saattavat pahentaa opioidimyrkyksen oireita.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tramadol Hexal -valmistetta ei tule käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

Henkeä uhkaavia keskushermoston, hengitys- sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan liittyviä yhteisvaikutuksia on todettu potilailla, jotka ovat saaneet MAO:n estäjiä edellisten 14 päivän aikana

ennen opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voi poissulkea Tramadol Hexal -valmisteen käytön yhteydessä.

Tramadol Hexal -valmisteen käyttö yhdessä muiden keskushermosta lamaavien lääkevalmisteiden tai alkoholin kanssa saattaa voimistaa keskushermostovaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Tramadol Hexal -valmisteen samanaikainen käyttö yhdessä gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabalini) kanssa voi johtaa hengityslamaan, hypotensioon, syvään sedaatioon, koomaan tai kuolemaan.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja vastaanlaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermosta lamaavan vaikutuksen vuoksi opioideja sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaanlaisien lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoja on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiinin (entsyyminestäjä) käyttö ennen Tramadol Hexal -valmisteen antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta klinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Samanaikaisesti tramadolihydrokloridin kanssa tai ennen sitä annettu karbamatsepiini (entsyymi-indusori) saattaa heikentää analgeettista vaikutusta ja lyhentää vaikutuksen kestoja.

Tramadol voi aiheuttaa kouristuksia ja voimistaa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja adrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), trisyklisten masennuslääkkeiden, antipsykoottien ja muiden epileptistä kohtauskynnystä alentavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin, tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

Tramadolin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinoireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Serotonergisiä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisyklistet masennuslääkkeet ja mirtatsapiini.

Tramadolin yhteiskäytössä kumariiniantikoagulantien (esimerkiksi varfariiniin) kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska joillakin potilailla on raportoitu ilmenneen INR-arvojen kohoamista, suuria verenvuotoja ja ekkymoosia.

Tunnetut sytokromi CYP3A4-entsyymiä estäävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat estää tramadolin metabolismaa (N-demetylaatiota) sekä todennäköisesti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metabolismaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu (ks. kohta 4.8).

Kun rajallisessa määrässä tutkimuksia annettiin oksentelua hillitsevä 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti ondansetronia pre- ja postoperatiivisesti, tramadoliltaanosta pitäisi suurentaa hoidettaessa postoperatiivista kipua.

#### **4.6 He de lmällisyys, raskaus ja imetyys**

##### Raskaus

Eläinkokeissa hyvin suuret tramadolialtistukset ovat vaikuttaneet elinten kehittymiseen, luutumiseen ja neonatalikuolleisuuteen. Teratogeenisia vaikutuksia ei ole havaittu. Tramadol läpäisee istukan. Ei ole tarpeeksi tietoa tramadolin käytöstä raskauden aikana. Tästä syystä Tramadol Hexalia ei pidä käyttää raskausaikana.

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadol ei vaikuta kohdun supistusvireyteen. Lääke saattaa vaikuttaa vastasyntyneen hengitystihetyeen, mutta tällä ei yleensä ole kliinistä merkitystä. Jatkuva käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle.

### Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadolihoidosta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen annoksen ollessa enintään 400 mg tämä vastaa sitä, että rintaruokitun lapsen saama keskimääräinen tramadolimäärä on 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Siksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana tai vahiohtoisesti imetyks on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

### Hedelmällisyys

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurauksissa ei ole todettu viitteitä siitä, että tramadol vaikuttaisi hedelmällisyyteen.

Eläinkokeissa tramadolista ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tramadol Hexal saattaa aiheuttaa unelaisuutta ja huimausta ja voi sitten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettyä. Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä muiden psykotrooppisten aineiden, erityisesti alkoholin, kanssa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja huimaus, joita molempia on havaittu ilmenevän yli 10 %:lla potilaista.

Esiintyvyystiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$

Yleiset:  $\geq 1/100, < 1/10$

Melko harvinaiset:  $\geq 1/1\,000, < 1/100$

Harvinaiset:  $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$

Hyvin harvinaiset:  $< 1/10\,000$

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

### *Immuunijärjestelmä*

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioedeema) ja anafylaksia.

### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Harvinaiset: ruokahanlun muutokset.

Tuntematon: hypoglykemia.

### *Psyykkiset häiriöt*

Harvinaiset: hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, delirium ja painajaiset. Psyykkisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä tramadolista ottamisen jälkeen ja niiden voimakkuus ja luonne vaihtelee potilaskohtaisesti (riippuen persoonallisuudesta ja hoidon kestosta). Näitä ovat mielialan muutokset (yleensä euporia, joskus dysforia), aktiivisuuden muutokset (yleensä vähentyminen, joskus lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäytäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Lääkeriippuvuutta voi ilmetä, ja se voi aiheuttaa seuraavia lääkkeen käytön lopettamiseen liittyviä oireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita: agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet. Muita tramadolista käytön lopettamisen yhteydessä hyvin harvoin todettuja oireita ovat: panikkikohtaukset, vaikea-asteinen ahdistuneisuus, aistiharhat, parestesiat, tinnitus ja poikkeavat keskushermosto-oireet (eli sekavuus, harhaluulot, depersonalisaatio, derealisaatio, vainoharhaisuus).

### *Hermosto*

Hyvin yleiset: huimaus.

Yleiset: päänsärky, tokkuraisuus.

Harvinaiset: parestesiat, vapina, kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen, puheen häiriöt.

Tuntematon: uniapnea, serotoniinioireyhtymä.

Kouristuksia esiintyy suurempien tramadolien ostosten jälkeen tai samanaikaisesti käytetyn muun kouristuskynnystä alentavan lääkevalmisten kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Silmät*

Harvinaiset: mioosi, näön hämärtyminen, mydriaasi.

#### *Sydän*

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (palpitaatio, takykardia). Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä etenkin silloin, kun lääke annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Harvinaiset: bradykardia.

#### *Verisuonisto*

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä etenkin silloin, kun lääke annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Harvinaiset: hengityslama, dyspnea.

Jos suositusannokset ylittivät huomattavasti ja samanaikaisesti käytetään muita keskushermestoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5), saattaa esiintyä hengityslamaa.

Tuntematon: hikka.

Astman pahenemista on raportoitu mutta syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Hyvin yleiset: pahoinvointi.

Yleiset: ummetus, suun kuivuminen, oksentelu.

Melko harvinaiset: yökkäily, ruoansulatuskanavan vaivat (paineentunne, turvotus), ripuli.

#### *Maksaja sappi*

Yksittäistapauksina on raportoitu maksaaentsyytmien kohoamista, joka on ilmennyt tramadolin terapeuttisen käytön aikana.

#### *Iho ja ihonalainen kudos*

Yleiset: hikoilu.

Melko harvinaiset: iholeaktiot (esimerkiksi kutina, ihottuma, nokkosihottuma).

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Harvinaiset: lihasheikkous.

#### *Munuaiset ja virtsatiet*

Harvinaiset: virtsaamishäiriöt (virtsaamisvaikeus ja virtsaumpi).

#### *Yleisoireet ja antopaiassa todettavat haitat*

Yleiset: väsymys.

#### *Tutkimukset*

Harvinaiset: kohonnut verenpaine.

#### *Lääkeriippuvuus*

Toistuva Tramadol Hexal -valmisten käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, jopa terapeutillisilla annoksilla. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (katso kohta 4.4).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

Periaatteessa tramadolimyrkyksen oireet ovat samankaltaisia kuin muille keskushermostoon vaikuttaville analgeeteille (opioideille) tyypilliset oireet. Näitä oireita ovat etenkin mioosi, oksentelu, pyörtyminen, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdyks). Myös serotoniinioreyhtymää on raportoitu.

### *Hoito*

Tilanteessa sovelletaan yleisiä ensiaputoimenpiteitä. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraatio!) ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla. Eläinkokeissa naloksoni ei vaikuttanut kouristuksiin. Kouristustapauksessa potilaalle tulee antaa diatsepaamia laskimoon.

Jos myrkytys liittyy suun kautta otettuun lääkemuotoon, ruoansulatuselimistön puhdistuksesta lääkehiihellä tai mahahuuhelulla suositellaan vain, jos tramadolin ottamisesta on kulunut korkeintaan 2 tuntia. Myöhemmin tehdystä ruoansulatuselimistön puhdistuksesta saattaa olla hyötyä, jos myrkytys on aiheutunut poikkeuksellisen suurista lääkemääristä tai pitkävaikutteisesta lääkemuodosta.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin, joten ne eivät sovellu käytettäväksi yksinään detoksifikaatioon akuutissa Tramadol Hexal -valmistenaiheuttamassa akuutissa myrkyksessä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeutinen ryhmä: Muut opioidit, ATC-koodi N02AX02.

Tramadol on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas  $\mu$ -,  $\delta$ - ja  $\kappa$ -reseptoriagonisti, jolla on suurin affinitetti  $\mu$ -reseptoriin. Tramadol vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin eritystä.

Tramadolilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei ole laajalla analgeettisella annosalueella hengitystä lamaavaa vaikutusta. Se ei myöskään vaikuta ruoansulatuskanavan motilitteettiin. Sydän- ja verenkiertoelimitöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10 (yksi kymmenesosa) – 1/6 (yksi kuudesosa) morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

### Pediatriset potilaat

Enteraalisesti ja parenteraalisesti annetun tramadolin vaikutuksia on tutkittu klinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden yli 2 000 lapsipotilaan ikä vaihteli vastasyntyneestä 17-vuotiaaseen. Kyseissä tutkimuksissa arvioitujen kivunhoitoindikaatioita olivat mm. leikkausten (lähinnä vatsaleikkausten)

jälkeinen kipu, hampaanpoistoleikkausen jälkeinen kipu, murtuma-, palovamma- ja traumakipu sekä muut kiputilat, joissa kipulääkitys oli todennäköisesti tarpeen vähintään 7 päivän ajan.

Enintään 2 mg/kg tramadolikerta-annosten ja toistuvien enintään 8 mg/kg/vrk tramadoliallannosten (enintään 400 mg/vrk) todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampia ja tehokkaampia tai yhtä tehokkaita kuin parasetamoli, nalbuifiini, petidiini tai pieniannoksen morfiini. Toteutetut tutkimukset vahvistivat tramadolin tehon. Tramadolin turvallisuusprofiili oli samankaltainen aikuisilla ja yli 1-vuotiailla lapsipotilailla (ks. kohta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesta Tramadol Hexal -annoksesta imeytyy yli 90 %. Annoksen keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuiteen. Ero imeytynneen ja plasmassa todetun muuttumattoman tramadolin määrän välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Oraalisesta annoksesta metabolituu ensikierrossa kuitenkin enimmillään vain 30 %.

Tramadolilla on suuri kudosaffinitetti ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Noin 20 % tramadolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Huippupoisuus plasmassa ( $141 \pm 40$  ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua Tramadol Hexal 100 mg -annoksesta. Tramadol Hexal 200 mg -valmisteella vastaava pitoisuus ( $260 \pm 62$  ng/ml) saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

Tramadoli läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Tramadoli ja sen O-demetyylimetaboliitti kulkeutuvat hyvin pienissä määrin äidinmaitoon (0,1 % ja 0,02 % annoksesta).

Tramadolin eliminaation puoliaika,  $t_{1/2,\beta}$ , on noin 6 tuntia riippumatta antotavasta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliaika saattaa olla noin 1,4 kertaa pitempi.

Ihmisellä tramadolin metabolia koostuu pääasiassa N- ja O-demetylaatiosta sekä O-demetylaatiotuotteiden glukuronikonjugaatiosta. Metaboliteista ainoastaan O-demetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen. Toistaiseksi virsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-demetyylitramadoli on vaikutuksettaan 2–4 kertaa voimakkaampi kuin tramadoli. Sen puoliintumisaika on 7,9 h (vaihteluväli 5,4–9,6 h; 6 tervettä vapaaehoista), eli suunnilleen sama kuin tramadolin.

CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien tramadolin metaboliasta vastaavien isoentsyymin esto voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuksiin plasmassa.

Tramadoli ja sen metaboliitit erityvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erityy virtsan mukana. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa hieman pidemmäksi tramadolin puoliintumisaikaa. Maksakirrosoptilailla eliminaation puoliintumisajoaksi on saatu  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadoli) ja  $18,5 \pm 9,4$  h (O-demetyylitramadoli); äärimmäisessä tapauksessa vastaavat arvot olivat 22,3 h ja 36 h. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiiniipuhdistuma < 5 ml/min) vastaavat keskiarvot olivat  $11 \pm 3,2$  h ja  $16,9 \pm 3$  h sekä äärimmäiset arvot 19,5 h ja 43,2 h.

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Tramadolin analgeettinen vaiketus riippuu annosvasteisesti sen pitoisuudesta plasmassa, mutta suhde vaihtelee huomattavasti yksilöstä toiseen. Vaiketus saadaan tavallisesti aikaan pitoisuudella 100–300 ng/ml.

### Pediatriset potilaat

Suun kautta annettujen kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen todettiin, että tramadol ja O-desmetyylitramadolin farmakokinetiikka oli 1–16-vuotiailla tutkittavilla yleisesti samankaltainen kuin

aikuisilla, kun annos suhteutettiin kehon painoon. Potilaskohtainen vaihtelu oli kuitenkin suurempaa enintään 8-vuotiailla lapsilla.

Tramadol ja O-desmetyylitramadol farmakokinetiikkaa on tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla, mutta sitä ei ole karakterisoitu täysin. Tässä ikäryhmässä tehtyjen tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että CYP2D6-välitteinen O-desmetyylitramadol muodostus nopeutuu jatkuvasti vastasyntyneillä ja aikuistason CYP2D6-aktiivisuus saavutetaan oletettavasti noin 1 vuoden iässä.

Glukuronidaatiomekanismien epäkypsyy ja munuaistoiminnan epäkypsyy voivat myös johtaa O-desmetyylitramadol hitaaseen eliminaatioon ja kumuloitumiseen alle 1-vuotiailla lapsilla.

### **5.3 Prekliniset tiedot turvallisuudesta**

Tutkimuksissa, joissa tramadolia annettiin rotille ja koirille suun kautta ja parenteraalisesti 6–26 viikon ajan sekä koirille suun kautta 12 kuukauden ajan, koe-eläimissä ei todettu tramadolialtistukseen liittyviä hematologisia, klinis-kemiaalisia eikä histologisia muutoksia. Keskushermostovaikutuksia, joita todettiin ainoastaan suurilla, terapeutisen annosalueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljen eritys, kouristukset ja hidastunut painonnousu. Rotat sietivät 20 mg/kg oraalisia annoksia sekä koirat 10 mg/kg oraalisia ja 20 mg/kg rektaalisia annoksia ilman haittavaikutuksia.

Rotalla 50 mg/kg/vrk tai suurempi tramadoliantostus aiheutti toksisia vaikutuksia emolle ja lisäsi vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisillä tramadolai aiheutti luutumishäiriötä sekä emättimen ja silmien avautumisen väivistymistä. Aine ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyteen. Tramadoliantos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat toksisia vaikutuksia tiineissä kaneilla sekä luustoepämöodostumia jälkeläisillä.

Tramadolilla on todettu mutageenisia vaikutuksia eräissä *in vitro*-kokeissa. Vastaavia vaikutuksia ei ole havaittu *in vivo*-tutkimuksissa. Tähän asti tietojen perusteella tramadol voidaan luokitella ei-mutageeniseksi aineeksi.

Tramadolhydrokloridin tuumorigeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdystä tutkimuksessa ei havaittu tramadolialtistukseen liittyvää kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Uroshuurilla hepatosytytidenooman ilmaantuvuus lisääntyi (annoksesta riippuvainen, tilastollisesti ei-merkitsevä lisääntyminen annoksella 15 mg/kg ja sitä suuremmilla annoksilla) ja naarailla keuhkokasvainten ilmaantuvuus lisääntyi kaikilla annostustasoilla (tilastollisesti merkitsevä, mutta annoksesta riippumaton lisääntyminen).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Perunatärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni K30, makrogoli 6000, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, natriumstearyylifumaraatti.

Kapseli: liivate, titaanidioksiidi (E171).

Painomuste: Shellakka (E904), indigokarmiini (E132), propyleeniglykoli, ammoniakki, väkevä.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (Al/PVC):

50 mg: 20, 100 kapselia.

100 mg: 10, 30, 100 kapselia.

Purkki (HDPE):

50 mg: 50, 100 kapselia

100 mg: 50, 100 kapselia

Kaikkia pakkauuskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Lääkkeen kanssa on otettava vähintään puoli lasillista vettä. Kapseli niellään kokonaisena.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jälte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg: 12729

100 mg: 12731

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.03.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05.09.2003

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.07.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tramadol Hexal 50 mg hårda kapslar  
Tramadol Hexal 100 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 mg: 1 kapsel innehåller 50 mg tramadolhydroklorid.  
100 mg: 1 kapsel innehåller 100 mg tramadolhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälppämmen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

50 mg: Vit, hård kapsel, märkt med GEA och GZ 50 i blått  
100 mg: Vit, hård kapsel, märkt med GEA och HB 100 i blått

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svår och medelsvår smärta.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

Dosen bestäms enligt smärtintensitet och patientens individuella känslighet. Generellt ska den lägsta dosen som ger analgetisk effekt användas. Dygnsdoser om 400 mg tramadolhydroklorid får överskridas endast under exceptionella kliniska omständigheter.

Såvida inte annan dosering är motiverad ska Tramadol Hexal doseras enligt följande:

*Vuxna och barn över 12 år:*

Vanlig initial dos är 50–100 mg.

Vid långtidsanvändning är doseringen 50–100 mg administrerat med 6–8 timmars intervall. Fall av beroende har rapporterats i samband med användning av tramadol, som är ett analgetikum som tillhör gruppen opioider. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet.

Tramadol Hexal får under inga omständigheter användas under längre tid än vad som är absolut nödvändigt. Om långtidsbehandling av smärta med Tramadol Hexal är nödvändig mot bakgrund av sjukdomens art och svårighetsgrad ska patientens tillstånd följas noggrant och regelbundet (och vid behov ska uppehåll i behandlingen göras) för att fastställa huruvida och i vilken omfattning fortsatt behandling behövs.

*Pediatrisk population*

Tramadol Hexal är inte lämpligt för barn under 12 år.

### *Äldre personer*

Dosjustering för patienter som är under 75 år och inte uppvisar klinisk lever- eller njurfunktionsnedsättning är vanligtvis inte nödvändig. Elimineringen av tramadol kan vara längsammare hos personer över 75 år. Därför måste doseringsintervallet vid behov förlängas beroende på patientens tillstånd.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion/som genomgår dialys samt patienter med nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion kan elimineringen av tramadol vara längsammare. I dessa fall ska en förlängning av doseringsintervallet allvarligt övervägas utgående från patientens behov. Tramadol Hexal rekommenderas inte till patienter med svår njur- och/eller leverfunktionsnedsättning.

### Administreringssätt

Kapslarna får inte delas eller tuggas utan ska sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska. Läkemedlet kan tas i samband med måltider eller på tom mage.

### Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tramadol Hexal påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingslängd och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av dosering vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymptom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

## **4.3 Kontraindikationer**

Tramadol ska inte ges till patienter

- som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmämne som anges i avsnitt 6.1
- som uppvisar akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, opioider eller psykofarmaka
- som använder eller under de senaste 14 dagarna har använt MAO-hämmare (se avsnitt 4.5)
- som har epilepsi som inte fästs under kontroll med behandling.

Tramadol får inte användas som substitutionsbehandling vid drogberoende.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Särskild försiktighet ska iakttas vid användning av Tramadol Hexal hos patienter som uppvisar något av följande: opioidberoende, huvudskada, chocktillstånd, nedsatt medvetandestgrad av okänd orsak, störningar i andningscentrum eller andningsfunktionen eller förhöjt intrakraniellt tryck.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter som är känsliga för opiater.

### Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, ett potentellt livshotande tillstånd, har rapporterats hos patienter som fått tramadol antingen i kombination med andra serotonerga läkemedel eller som monoterapi (se avsnitten 4.5, 4.8 och 4.9).

Om samtidig användning av andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid initiering av behandlingen och vid dosökningar. Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuro-muskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symptom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas beroende på hur allvarliga symtomen är. Utsättning av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i snabb symptomlindring.

## Andningsdepression och sömnrelaterade andningsstörningar

Andningsdepression är den primära risken vid opioidöverdosering (se avsnitt 4.9).

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med andningsdepression eller patienter som samtidigt får CNS-dämpande läkemedel (se avsnitt 4.5) eller om den rekommenderade dosen överskrids märkbart (se avsnitt 4.9), eftersom risken för andningsdepression inte kan uteslutas i dessa fall.

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Opioider kan också förvärra befintlig sömnapné (se avsnitt 4.8). För patienter som uppvisar CSA ska en minskning av den totala opioiddosen övervägas.

Risker relaterade till samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel:

Samtidig användning av Tramadol Hexal och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel kan medföra sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker kan sedativa läkemedel förskrivas samtidigt endast till patienter för vilka övriga behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om det fattas beslut om att förskriva Tramadol Hexal samtidigt med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen ordinaras, och behandlingstiden ska vara så kort som möjlig.

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symptom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att patienterna och deras närmiljö informeras om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Konvulsioner har rapporterats hos några patienter som fått behandling med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan vara större om doserna av tramadolhydroklorid överskrider den rekommenderade maximala dygnsdosen (400 mg). Dessutom kan tramadol öka risken för epileptiska anfall hos patienter som använder andra läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitt 4.5).

Patienter med epilepsi eller med benägenhet för epileptiska anfall ska endast i undantagsfall få behandling med tramadol.

## Tolerans och opioidbruksyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbruksyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Tramadol Hexal. Upprepad användning av Tramadol Hexal kan leda till opioidbruksyndrom. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbruksyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Tramadol Hexal kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbruksyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Tramadol Hexal påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecken på opioidbruksyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symptom på opioidbruksyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

För patienter med tendenser till läkemedelsmissbruk eller läkemedelsberoende ska behandlingen med Tramadol Hexal vara kortvarig och ske under noggrann medicinsk övervakning.

När en patient inte längre behöver behandling med tramadol är det tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenesssymtom.

Tramadol är inte lämpligt som substitutionsbehandling för patienter med opioidberoende. Trots att tramadol är en opioidagonist kan läkemedlet inte användas för att förhindra abstinenssymtom orsakade av morfin.

#### Binjurebarkssvikt

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarkssvikt, som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarkssvikt kan inkludera till exempel kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, aptitlöshet och viktminskning.

#### CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattnings kan upp till 7 % av den ljushyade populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metabolisera är risken för biverkningar relaterade till opioidförgiftning förhöjd även vid allmänt använda doser.

Vanliga symtom på opioidförgiftning är bl.a. förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstopning och aptitlöshet. I svåra fall kan patienten uppvisa symptom som cirkulations- eller andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödlig. En uppskattnings av andelen ultrasnabba metabolisera i olika populationer presenteras nedan:

<i>Population</i>	<i>Andel %</i>
Afrikaner/etipier	29 %
Afroamerikaner	3,4–6,5 %
Asiater	1,2–2 %
Ljushyade	3,6–6,5 %
Greker	6,0 %
Ungrare	1,9 %
Nordeuropéer	1–2 %

#### Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol lett till sällsynta men livshotande biverkningar när det getts postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi som utförts på grund av obstruktiv sömnapsné. Yttersta försiktighet ska iakttas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlinring, och de ska övervakas nog med avseende på symptom på opioidförgiftning, däribland respiratorisk insufficiens.

#### Barn med nedsatt andningsfunktion

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion på grund av till exempel neuromuskulära störningar, svåra hjärtsjukdomar eller respiratoriska sjukdomar, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipla trauman eller omfattande kirurgiska ingrepp. Dessa faktorer kan förvärra symptomerna på opioidförgiftning.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Tramadol Hexal ska inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3).

Livshotande interaktioner relaterade till funktionen i det centrala nervsystemet, andningsorganen och de kardiovaskulära organen har konstaterats hos patienter som fått MAO-hämmare inom de närmaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin. Liknande interaktioner med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med Tramadol Hexal.

Samtidig administrering av Tramadol Hexal och andra CNS-dämpande läkemedel eller alkohol kan förstärka effekterna på centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av Tramadol Hexal med gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel:

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller besläktade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Dosen och behandlingstiden vid samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Enligt farmakokinetiska studier ger administrering av cimetidin (en enzymhämmare) före eller samtidigt med administrering av Tramadol Hexal sannolikt inte upphov till kliniskt betydelsefulla interaktioner. Användning av karbamazepin (en enzyminducerare) före eller samtidigt med tramadolhydroklorid kan försvaga den analgetiska effekten och förkorta dess durationstid.

Tramadol kan orsaka kramper och förstärka den krampframkallande effekten av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotika och andra läkemedel som sänker kramptröskeln (såsom bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol).

Samtidig användning av tramadol och serotonerga läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitten 4.4 och 4.8). Serotonerga läkemedel innefattar bl.a. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel), MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tricykliska antidepressiva medel och mirtazapin.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av tramadol och kumarinantikoagulantia (t.ex. warfarin), eftersom förhöjda INR-värden, stora blödningar och ekkymos har rapporterats hos vissa patienter.

Kända hämmare av cytokrom CYP3A4-enzymet, t.ex. ketokonazol och erytromycin, kan eventuellt hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering) och sannolikt också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte undersökts (se avsnitt 4.8).

När den antiemetiska 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten ondansetron administrerades pre- och postoperativt i ett begränsat antal studier måste tramadoldosen ökas vid behandling av postoperativ smärta.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

I djurstudier har mycket höga doser tramadol påverkat organutveckling, benbildung och neonatal mortalitet. Teratogena effekter har inte observerats. Tramadol passerar placenta. Data gällande användning av tramadol under graviditet är otillräckliga. Tramadol Hexal ska därför inte användas under graviditet.

Tramadol som administreras före eller under förlossning påverkar inte livmoderns kontraktilitet. Läkemedlet kan påverka andningsfrekvensen hos nyfödda, men detta har vanligen ingen klinisk relevans. Kontinuerlig användning under graviditet kan leda till neonatala abstinenssymtom.

### Amning

Cirka 0,1 % av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölk. Om modern direkt efter förlossningen får en daglig dos på upp till 400 mg motsvarar detta att det ammade barnet får en genomsnittlig mängd tramadol på 3 % av dosen som är proportionell mot moderns vikt. Av denna anledning ska tramadol

inte användas under amning, alternativt ska amningen avbrytas under tramadolbehandlingen. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen på grund av en engångsdos tramadol.

#### Fertilitet

Uppföljningen av biverkningar efter marknadsintroduktionen tyder inte på att tramadol har någon inverkan på fertiliteten.

I djurstudier har tramadol inte konstaterats ha någon inverkan på fertiliteten.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Även när det används enligt instruktionerna kan Tramadol Hexal ge upphov till somnolens och yrsel och därmed försämra reaktionsförmågan hos personer som framför fordon eller använder maskiner. Denna effekt uppkommer i synnerhet när läkemedlet används i kombination med andra psykotropa ämnen, särskilt alkohol.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel, som observerats hos mer än 10 % av patienterna.

Frekvenserna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga:  $\geq 1/10$

Vanliga:  $\geq 1/100, < 1/10$

Mindre vanliga:  $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Sällsynta:  $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Mycket sällsynta:  $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

##### *Immunsystemet*

Sällsynta: allergiska reaktioner (t.ex. dyspné, bronkospasm, pipande andning, angioödem) och anafylaxi.

##### *Metabolism och nutrition*

Sällsynta: förändrad aptit

Ingen känd frekvens: hypoglykemi.

##### *Psykiska störningar*

Sällsynta: hallucinationer, konfusion, sömnstörningar, delirium och mardrömmar. Psykiska biverkningar kan förekomma efter intag av tramadol. Deras svårighetsgrad och art varierar från individ till individ (beroende på personlighet och behandlingstid). Dessa biverkningar innehåller förändrad sinnesstämning (vanligen eufori, ibland dysfori), förändringar i aktivitet (vanligen minskad, ibland ökad) samt förändringar i kognition och sensorisk kapacitet (t.ex. förändringar i förmågan att fatta beslut, störningar i uppfattningsförmågan). Läkemedelsberoende kan uppstå, och det kan ge upphov till följande abstinenssymtom, som påminner om dem som förekommer i samband med opiatavvänjning: agitation, ångest, nervositet, insomni, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala symtom. Andra mycket sällsynta abstinenssymtom relaterade till utsättning av tramadol är: panikattackar, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus och avvikande CNS-symtom (t.ex. konfusion, vanföreställningar, depersonalisation, derealisation, paranoia).

##### *Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga: yrsel

Vanliga: huvudvärk, dåsighet

Sällsynta: parestesier, tremor, konvulsioner, ofrivilliga muskelkramper, avvikande koordination, synkope, talstörningar

Ingen känd frekvens: sömnapné, serotonergt syndrom.

Kramper förekommer efter större doser tramadol eller vid samtidig användning av andra läkemedel som sänker kramptröskeln (se avsnitten 4.4 och 4.5).

### *Ögon*

Sällsynta: mios, dimsyn, mydriasis.

### *Hjärtat*

Mindre vanliga: påverkan på regleringen av blodcirkulationen (palpitation, takykardi). Dessa biverkningar kan förekomma särskilt vid intravenös administrering samt hos patienter som utsätts för fysisk belastning.

Sällsynta: bradykardi.

### *Blodkärl*

Mindre vanliga: påverkan på regleringen av blodcirkulationen (postural hypotension eller kardiovaskulär kollaps). Dessa biverkningar kan förekomma särskilt vid intravenös administrering samt hos patienter som utsätts för fysisk belastning.

### *Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*

Sällsynta: andningsdepression, dyspné

Om de rekommenderade doserna överskrider märkbart och andra CNS-dämpande substanser administreras samtidigt (se avsnitt 4.5) finns risk för andningsdepression.

Ingen känd frekvens: hicka

Astmaexacerbation har rapporterats, men ett orsakssamband har inte kunnat påvisas.

### *Magtarmkanalen*

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: förstopning, muntorrhet, kräkningar

Mindre vanliga: kväljningar, gastrointestinala besvär (tryckkänsla, svullnad), diarré.

### *Lever och gallvägar*

Förhöjning av leverenzymvärden har rapporterats i enstaka fall i samband med terapeutiskt bruk av tramadol.

### *Hud och subkutan vävnad*

Vanliga: svettningar

Mindre vanliga: hudreaktioner (t.ex. pruritus, utslag, urtikaria).

### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Sällsynta: myasteni.

### *Njurar och urinvägar*

Sällsynta: urineringsstörningar (dysuri och urinretention).

### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga: trötthet.

### *Undersökningar*

Sällsynta: högt blodtryck.

### *Läkemedelsberoende*

Upprepad användning av Tramadol Hexal kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdosering

### *Symtom*

Symtomen på tramadolörgiftning är i princip liknande de som är typiska för andra centralverkande analgetika (opioider). Dessa är i synnerhet mios, kräkningar, synCOPE, medvetanderubbningsar (även koma), konvulsioner och andningsdepression (även andningsstillestånd). Serotonergt syndrom har också rapporterats.

### *Behandling*

Allmänna akutåtgärder ska tillämpas. Luftvägarna ska hållas öppna (aspiration!) och andningen och cirkulationen stödjas utgående från symtomen. Andningsdepression kan behandlas med naloxon. Naloxon hade ingen effekt på kramper i djurstudier. Vid krampanfall ska patienten ges diazepam intravenöst.

Vid fall av förgiftning med orala beredningar rekommenderas dekontaminering av magtarmkanalen med medicinskt kol eller ventrikelsköljning endast om det gått högst 2 timmar efter intaget av tramadol. Dekontaminering av magtarmkanalen i ett senare skede kan vara till nytta i fall av förgiftning med exceptionellt stora mängder läkemedel eller en långverkande beredningsform.

Tramadol elimineras endast i minimal omfattning från serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart dessa metoder för avgiftning vid akut förgiftning med Tramadol Hexal.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga opioider, ATC-kod N02AX02.

Tramadol är ett centralt verkande opioidanalgetikum. Det är en icke-selektiv ren  $\mu$ -,  $\delta$ - och  $\kappa$ -receptoragonist som har störst affinitet till  $\mu$ -receptorn. Tramadol verkar analgetiskt också genom att hämma det neuronala återupptaget av noradrenalin och öka frisättningen av serotonin.

Tramadol har en hostdämpande effekt. I motsats till morfin har analgetiska doser av tramadol inom ett brent dosintervall ingen andningsdämpande effekt. Inte heller påverkas den gastrointestinala motiliteten. Effekterna på det kardiovaskulära systemet är vanligen ringa. Tramadols potens har rapporterats vara 1/10 (en tiondel) till 1/6 (en sjätte del) av morfinets potens.

### Pediatrisk population

Effekterna av enteralt och parenteralt administrerat tramadol har undersökts i kliniska studier på mer än 2 000 pediatriska patienter, från nyfödda till 17-åringar. Indikationerna för smärtbehandling i dessa studier inkluderade smärta efter operation (huvudsakligen bukkirurgi), efter kirurgisk tandextraktion, smärta p.g.a. frakturer, brännskador eller trauman samt andra smärtillstånd som sannolikt krävde smärtbehandling i minst 7 dagar.

Vid enkeldoser på upp till 2 mg/kg eller upprepade doser på upp till 8 mg/kg per dygn (maximalt 400 mg per dygn) var effekten av tramadol bättre än för placebo och bättre än eller jämförbar med effekten av paracetamol, nalbufin, petidin eller låga doser av morfin. Studierna bekräftade effekten av tramadol. Säkerhetsprofilen för tramadol var likvärdig hos vuxna och pediatriska patienter över 1 år (se avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Över 90 % av en dos Tramadol Hexal absorberas efter peroral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten ligger på omkring 70 %, och den påverkas inte av samtidigt intag av föda. Skillnaden mellan den absorberade mängden tramadol och mängden oförändrat tramadol i plasma beror sannolikt på den låga första passagemetabolismen. Av en oral dos metaboliseras högst 30 % genom förstapassagemetabolism.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l) och en bindningsgrad till plasmaproteiner på omkring 20 %.

Maximal plasmakoncentration ( $141 \pm 40$  ng/ml) uppnås 4,9 timmar efter en dos Tramadol Hexal på 100 mg. Med Tramadol Hexal 200 mg uppnås motsvarande koncentration ( $260 \pm 62$  ng/ml) efter 4,8 timmar.

Tramadol passerar blod-hjärnbarriären och placenta. Tramadol och dess O-desmetylmetabolit utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölk (0,1 % respektive 0,02 % av den givna dosen).

Eliminationshalveringstiden för tramadol,  $t_{1/2,\beta}$ , är cirka 6 timmar oberoende av administreringssättet. Hos patienter äldre än 75 år kan halveringstiden vara omkring 1,4 gånger längre.

Hos mänskliga metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt glukuronkonjugering av O-demetyleringsprodukterna. Av metaboliterna är endast O-desmetyltramadol farmakologiskt aktiv. Mängden av de andra metaboliterna varierar betydligt från person till person. Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurstudier har visat att O-desmetyltramadol är 2–4 gånger mer potent än tramadol. Dess halveringstid är 7,9 timmar (variationsintervall 5,4–9,6 timmar; 6 friska frivilliga), d.v.s. ungefär densamma som för tramadol.

Hämning av isoenzymerna CYP3A4 och/eller CYP2D6, vilka svarar för metabolismen av tramadol, kan påverka plasmakoncentrationerna av tramadol eller dess aktiva metaboliter.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras nästan enbart via njurarna. Av den totala aktiviteten av en radioaktiv dos utsöndras 90 % med urinen. Vid nedsatt lever- eller njurfunktion kan halveringstiden för tramadol förlängas något. Hos patienter med levercirros har eliminationalshalveringstider på  $13,3 \pm 4,9$  timmar (tramadol) respektive  $18,5 \pm 9,4$  timmar (O-desmetyltramadol) uppmätts; i ett extremt fall var de motsvarande värdena 22,3 timmar respektive 36 timmar. Motsvarande medelvärden vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 5 ml/min) var  $11 \pm 3,2$  timmar respektive  $16,9 \pm 3$  timmar samt i extremfallet 19,5 timmar respektive 43,2 timmar.

Tramadols farmakokinetik är linjär i det terapeutiska dosintervallet.

Förhållandet mellan tramadols analgetiska effekt och dess plasmakoncentration är dosberoende men varierar avsevärt mellan olika individer. Effekt uppnås vanligen vid en koncentration om 100–300 ng/ml.

### Pediatrisk population

När tramadol gavs oralt i engångsdoser och upprepade doser konstaterades att farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol hos prövningsdeltagare i åldern 1–16 år generellt motsvarade den hos vuxna, när dosen justerades enligt kroppsvekt. Däremot fanns det större variationer i farmakokinetiken mellan olika individer i gruppens barn  $\leq 8$  år.

Farmakokinetiken för tramadol och O-desmetyltramadol har studerats hos barn under 1 år, men den har inte karakteriseras fullständigt. Data från studier omfattande denna åldersgrupp tyder på att bildningshastigheten av O-desmetyltramadol via CYP2D6 ökar kontinuerligt hos nyfödda, och samma nivå av CYP2D6-aktivitet som hos vuxna uppnås sannolikt vid cirka 1 års ålder. Utvecklade glukuronideringsmekanismer och omogen njurfunktion kan också resultera i en långsam eliminering samt ackumulering av O-desmetyltramadol hos barn under 1 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I studier där tramadol gavs peroralt och parenteralt till råttor och hundar i 6–26 veckor samt peroralt till hundar i 12 månader observerades inga hematologiska, klinisk-kemiska eller histologiska förändringar relaterade till tramadolexponeringen hos djuren. Effekter på det centrala nervsystemet, vilka observerades endast vid doser som avsevärt överskrider det terapeutiska dosintervallet, var rastlöshet, ökad salivation, kramper och längsammare viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser på 20 mg/kg respektive 10 mg/kg och hundar rektala doser på 20 mg/kg utan biverkningar.

Hos råttor orsakade tramadolexponering på  $\geq 50$  mg/kg/dag toxiska effekter hos moderdjuren samt ökade dödligheten hos nyfödda ungar. Hos avkomman orsakade tramadol benbildningsrubbningar och fördröjd öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanar och honor påverkades inte. Tramadoldosser på  $\geq 125$  mg/kg orsakade toxiska effekter hos dräktiga kaniner samt missbildningar i skelettet hos avkomman.

Vissa *in vitro*-studier har visat på mutagena effekter av tramadol. Motsvarande effekter har inte observerats i *in vivo*-studier. Baserat på hittills insamlade data kan tramadol klassificeras som ett icke-mutagent ämne.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss. I studien på råttor observerades inga tecken på ökad tumörförekomst relaterad till tramadolexponering. Bland möss ökade incidensen av hepatocellulära adenom hos handjur (en dosberoende, statistiskt icke-signifikant ökning vid doser om  $\geq 15$  mg/kg), och hos honor ökade incidensen av lungtumörer vid alla dosnivåer (en statistiskt signifikant men inte dosberoende ökning).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälvpämnen**

Potatisstärkelse, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), povidon K30, makrogol 6000, kalciumvätefosfatdihydrat, natriumstearyl fumarat.

Kapselhölje: gelatin, titandioxid (E171).

Trycksvärta: shellack (E904), indigokarmin (E132) propylenglykol, koncentrerad ammoniak.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpacknings typ och inne håll**

Blister (Al/PVC):

50 mg: 20, 100 kapslar

100 mg: 10, 30, 100 kapslar.

Burk (HDPE):

50 mg: 50, 100 kapslar

100 mg: 50, 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Läkemedlet ska tas med minst ett halvt glas vatten. Kapslarna ska sväljas hela.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50 mg: 12729

100 mg: 12731

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 09.03.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 05.09.2003

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.07.2024