

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tramadol Krka 100 mg forðatöflur.

Tramadol Krka 150 mg forðatöflur.

Tramadol Krka 200 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 100 mg af tramadolhýdróklóríði.

Hver forðatafla inniheldur 150 mg af tramadolhýdróklóríði.

Hver forðatafla inniheldur 200 mg af tramadolhýdróklóríði.

Hjálparefni með þekkta verkun

	100 mg forðatöflur	150 mg forðatöflur	200 mg forðatöflur
Laktósi:	2,38 mg	2,37 mg	2,34 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Tramadol Krka 100 mg forðatöflur:

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, filmhúðaðar töflur ígreypar með „T1“ á annarri hlið töflunnar.

Þvermál töflu: u.þ.b. 10 mm.

Tramadol Krka 150 mg forðatöflur:

Föl appelsínugul-bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmhúðaðar töflur ígreypar með „T2“ á annarri hlið töflunnar. Þvermál töflu: u.þ.b. 10 mm.

Tramadol Krka 200 mg forðatöflur:

Ljósbleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmhúðaðar töflur ígreypar með „T3“ á annarri hlið töflunnar.

Þvermál töflu: u.þ.b. 10 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við miðlungi miklum til miklum verkjum.

Tramadol Krka er ætlað fyrir fullorðna og börn, 12 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtinn skal aðlaga eftir því hvað verkurinn er mikill og næmi hvers sjúklings. Almennt skal velja minnsta virka skammt til verkjastillingar. Heildardagskammtur skal ekki vera stærri en 400 mg af tramadolhýdróklóríði, nema við sérstakar aðstæður.

Ef ekki eru gefin fyrirmæli um annað skal gefa Tramadol Krka á eftirfarandi hátt:

Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri:

Venjulegur upphafsskammtur er 50-100 mg af tramadolhýdróklóríði tvisvar sinnum á dag, að morgni og að kvöldi. Ef þörf er á upphafsskammti sem er minni en 100 mg á að nota annað lyf sem inniheldur tramadolhýdróklóríð. Ef verkjastilling er ófullnægjandi má auka skammtinn smám saman í 150 mg eða 200 mg af tramadolhýdróklóríði tvisvar sinnum á dag (sjá kafla 5.1).

Börn

Tramadol Krka er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára.

Aldraðir

Venjulega er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum allt að 75 ára sem ekki eru með klíniska skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi. Hjá öldruðum sjúklingum, eldri en 75 ára, getur útskilnaður dregist á langinn. Því skal, ef þörf krefur, lengja tímann á milli skammta í samræmi við þörf sjúklingsins.

Skert nýrnastarfsemi/skilun og skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi er útskilnaður tramadols seinkaður. Hjá þessum sjúklingum á að íhuga vandlega að lengja tímann á milli skammta í samræmi við þörf sjúklingsins. Ef um verulega skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi er að ræða er notkun Tramadol Krka forðataflna ekki ráðlögð.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflurnar skal taka heilar með nægilegum vökva, ekki má skipta þeim eða tyggja, óháð máltíðum.

Meðferðarlengd

Undir engum kringumstæðum má gefa tramadol lengur en nauðsynlegt er. Ef langtímameðferð með tramadoli við verkjum er nauðsynleg, með hliðsjón af eðli og alvarleika sjúkdómsins, skal hafa náíð og reglulegt eftirlit (með hléum á meðferð er þörf krefur) til að meta hvort og í hvaða mæli meðferð sé nauðsynleg.

Markmið meðferðar og meðferðarrof

Áður en meðferð með Tramadol Krka er hafin skal komast að samkomulagi við sjúklinginn um meðferðaráætlun, þar á meðal lengd og markmið meðferðar, og áætlun um meðferðarrof, í samræmi við leiðbeiningar um verkjastillingu. Meðan á meðferðinni stendur skulu vera regluleg samskipti milli læknisins og sjúklings til að meta þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga meðferðarrof og stilla skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarfnast ekki lengur meðferðar með tramadoli kann að vera ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni. Ef ekki er hægt að ná fram fullnægjandi verkjastillingu skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi, þolmyndun og versnun á undirliggjandi sjúkdómi (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Tramadol Krka

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1,
- Ef um er að ræða bráða eitrun af völdum alkóhóls, svefnlyfja, verkjalyfja, ópíóíða eða geðlyfja,
- Hjá sjúklingum sem fá MAO-hemla eða sem hafa notað þá á síðustu 14 dögum (sjá kafla 4.5),
- Hjá sjúklingum með flogaveiki sem ekki svara meðferð nægilega vel,
- Við meðferð við fráhrarfseinkennum lyfja.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjá sjúklingum sem háðir eru ópíóíðum, sjúklingum með höfuðáverka, í losti, með skerta meðvitund af óþekktri ástæðu, með sjúkdóm í öndunarstöð eða skerta öndunarstarfsemi, með aukinn þrýsting innan höfuðkúpu, má aðeins nota tramadol ef sérstakrar varúðar er gætt.

Tramadol skal aðeins nota með varúð hjá sjúklingum sem næmir eru fyrir ópíötum.

Tilkynnt hefur verið um krampa hjá sjúklingum sem fá tramadol í ráðlögðum skömmtun. Hættan getur verið aukin þegar skammtar af tramadolhýdróklóríði fara yfir efri mörk ráðlags dagskammts (400 mg). Auk þess getur tramadol aukið hættu á flogum hjá sjúklingum sem taka önnur lyf sem lækka krampaþröskuldinn (sjá kafla 4.5). Sjúklingar með flogaveiki eða þeir sem viðkvæmir eru fyrir flogum eiga aðeins að fá meðferð með tramadoli ef brýna nauðsyn ber til.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með truflun í öndunarstöð eða á öndunarstarfsemi, eða þegar lyf sem bæla miðtaugakerfið eru gefin samhliða (sjá kafla 4.5), eða ef farið er verulega yfir ráðlagðan skammt (sjá kafla 4.9), þar sem ekki er hægt að útiloka hættu á öndunarbælingu.

Serótónínheilkenni

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni, mögulega lífshættulegan sjúkdóm, hjá sjúklingum sem fá tramadol ásamt öðrum serótónvirkum lyfjum eða tramadol eitt sér (sjá kafla 4.5, 4.8 og 4.9).

Ráðlagt er að vakta sjúklinginn náðið, einkum í upphafi meðferðar og við skammtaaukningu, ef samhliðameðferð með öðrum serótónvirkum lyfjum er klínískt réttmæt.

Einkenni serótónínheilkennis geta verið breytingar á andlegu ástandi (mental status), óstöðugleiki í ósjálfráðum viðbrögðum, óeðlileg tauga- og vöðvaviðbrögð og/eða einkenni frá meltingarfærum.

Íhuga skal að minnka skammta eða hætta meðferð, ef grunur er um serótónínheilkenni, eftir alvarleika einkennanna. Yfirleitt næst skjóttur bati með því að hætta meðferð með serótónvirku lyfjunum.

Svefntengdar öndunartruflanir

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnea (CSA)) og svefntengdum súrefnisskortum (sleep-related hypoxemia). Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni og áhættan er háð skammti. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

Nýrnahettubarkarskerðing

Ópíóíð verkjalyf geta í einstaka tilfellum valdið afturkræfri nýrnahettubarkarskerðingu sem þarfnast eftirlits og uppbótarmeðferðar með sykursterum. Einkenni um bráða eða langvinna nýrnahettubarkarskerðingu eru m.a. verulegir kviðverkir, ógleði og uppköst, lágur blóðþrýstingur, mikil þreyta, lystarleysi og þyngdartap.

Þol og ópíóíðafíkn (opioid use disorder (OUD)) (misnotkun og ávanabinding)

Þol, líkamleg og andleg ávanabinding og ópíóíðafíkn getur myndast við endurtekna gjöf ópíóíða líkt og Tramadol Krka. Endurtekin notkun á Tramadol Krka kann að valda ópíóíðafíkn. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á þróun ópíóíðafíknar. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun á Tramadol Krka getur valdið ofskömmtun og/eða dauða. Hættan á ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um vímuefnaneyslu (þar með talin áfengissýki), hjá tóbaksneytendum eða hjá sjúklingum með sögu um aðrar geðraskanir (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð með Tramadol Krka er hafin og meðan á henni stendur, skal komast að samkomulagi við sjúklinginn um meðferðarmarkmið og meðferðarrof (sjá kafla 4.2). Einnig skal upplýsa sjúklinginn um áhættuna og einkenni ópíóíðafíknar áður en meðferð er hafin og meðan á henni stendur. Ef þessi einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingnum að hafa samband við lækningarn.

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til merkja um ásækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og benzodíazepínium). Íhuga skal samráð við sérfræðing í fíknisjúkdómum þegar um er að ræða sjúklinga með einkenni ópíóíðafíknar.

Tramadol er ekki hentugt sem uppbótarlyf hjá sjúklingum með ópíóíðfíkn. Þrátt fyrir að tramadol sé ópíóíðörvi dregur það ekki úr fráhrarfseinkennum morphins.

Samhliðanotkun tramadols og slævandi lyfja, eins og bensodíazepína eða skyldra lyfja, getur leitt til slævingar, öndunarbælingar, dás og dauða. Vegna þessarar áhættu skal einungis ávísa þessum

slævandi lyfjum samhliða handa sjúklingum þar sem engin önnur meðferð er möguleg. Ef ákveðið er að ávísa tramadoli samhliða slævandi lyfjum skal nota minnsta virka skammt og skal meðferðarlengd vera eins stutt og hægt er.

Fylgjast skal náið með teiknum og einkennum öndunarbælingar og slævingar hjá sjúklingunum. Í ljósi þessa er eindregið ráðlagt að upplýsa sjúklinga og aðstandendur þeirra um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

Þegar sjúklingur þarf ekki lengur á meðferð með tramadoli að halda getur verið ráðlagt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.

CYP2D6 umbrot

Tramadol er umbrotið fyrir tilstilli lifrarensímsins CYP2D6. Ef sjúkling skortir eða vantar alveg þetta ensím gæti viðunandi verkjastilling ekki náðst. Áætlað er að þessi skortur sé til staðar hjá allt að 7% hvíttra einstaklinga. Ef þessi umbrot eru hins vegar mjög mikil er hættu á aukaverkunum vegna ópíóíðeitrunar, jafnvel við venjulega skammta.

Almenn einkenni ópíóíðeitrunar eru ringlun, svefnhöfgi, grunn öndun, lítil sjáöldur, ógleði, uppköst, hægðatregða og lystarleysi. Í alvarlegum tilvikum getur komið fram bæling á blóðrás og öndun, sem getur verið lífshættuleg og örsjaldan banvæn. Áætlað algengi mjög mikilla umbrota hjá einstaklingum af mismunandi þjóðaruppruna er tekið saman hér á eftir:

<u>Þýði</u>	<u>Algengi %</u>
Afríkubúar/Epíópar	29%
Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	3,4% til 6,5%
Asíubúar	1,2% til 2%
Hvítur kynþáttur	3,6% til 6,5%
Grikkir	6,0%
Ungverjar	1,9%
Norður-Evrópabúar	1% til 2%

Notkun hjá börnum eftir aðgerð

Niðurstöður í birtum vísindagreinum hafa sýnt að tramadol sem gefið er börnum, eftir hálskirtlatöku og/eða nefkirtlatöku vegna kæfisvefns, getur valdið sjaldgæfum en lífshættulegum aukaverkunum. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar tramadol er gefið börnum til verkjastillingar eftir aðgerð og fylgjast skal vel með einkennum ópíóíðeitrunar, þ.m.t. öndunarbælingu.

Börn með skerta öndunarfærastarfsemi

Tramadol er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum sem mögulega eru með skerta öndunarfærastarfsemi, þ.m.t. taugavöðvakvilla, alvarlegan hjarta- eða öndunarfærastjúkdóm, sýkingu í lungum eða efri hluta öndunarvegjar, fjölaverka eða sem gengist hafa undir stóra aðgerð. Þessir þættir geta gert einkenni ópíóíðeitrunar verri.

Lyfið inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki skal nota tramadol ásamt MAO-hemlum (sjá kafla 4.3).

Hjá sjúklingum sem fengu MAO-hemil á síðustu 14 dögum fyrir notkun ópíóíðans pethidins hafa sést lífshættulegar milliverkanir á miðtaugakerfið, öndunarfærsemi og hjarta- og æðakerfið. Ekki er hægt að útiloka sömu milliverkanir við MAO-hemla á meðan á meðferð með Tramadol Krka stendur.

Samhliðagjöf tramadols og annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. áfengis, getur aukið bælandi áhrifin á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður rannsókna á lyfjahlífum hafa hingað til sýnt að samhliða- eða fyrri gjöf cimetidins (ensímhemill) leiðir líklega ekki til milliverkana af klínískri þýðingu. Samhliða- eða fyrri gjöf carbamazepins (ensímvirkir) getur dregið úr verkjastillandi verkun og stýtt verkunartíma.

Samhliðanotkun ópíóíða og slævandi lyfja, eins og bensodíazepína eða skyldra lyfja, eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna samlegðaráhrifa á bælandi verkun á miðtaugakerfið. Takmarka skal skammtinn og lengd samhliðanotkunar (sjá kafla 4.4).

Notkun Tramadol Krka samhliða gabapentínóíðum (gabapentín og pregabalín) gæti valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, verulegri slævingu, dái eða dauða.

Tramadol getur valdið krömpum og eykur hættu á að sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI-lyf), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar (SNRI-lyf), þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf og önnur lyf sem lækka krampaþröskuld (eins og bupropion, mirtazapín, tetrahydrocannabinol) valdi krömpum.

Samhliðameðferð með tramadólí og serótónvirkum lyfjum, eins og sértækum serótónín-endurupptökuhemlum (SSRI-lyf), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlum (SNRI-lyf), MAO-hemlum (sjá kafla 4.3), þríhringlaga þunglyndislyfjum og mirtazapíni getur valdið serótónínheilkenni, mögulega lífshættulegum sjúkdómi (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Gæta skal varúðar við samhliðameðferð með tramadólí og kúmarínafleiðum (t.d. warfarín), vegna tilkynninga um hækkað INR-gildi ásamt mikilli blæðingu og flekkblæðingu hjá sumum sjúklingum.

Önnur virk efni sem þekkt er að hamla CYP3A4, eins og ketoconazol og erythromycin, gætu hamlað umbrotum tramadols (N-afmetýlering), líklega einnig umbrotum virka O-metýlsvipta umbrotsefnisins. Klínískt mikilvægi slíkrar milliverkunar hefur ekki verið rannsakað (sjá kafla 4.8).

Í takmörkuðum fjölda rannsókna jókst þörf fyrir tramadol hjá sjúklingum með verki eftir aðgerð ef ógleðilyfið ondansetron, 5-HT₃ blokki, var gefið fyrir eða eftir aðgerðina.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir með tramadólí sýndu fram á áhrif á líffæraþroska, beinmyndun og dánartíðni nýbura við mjög stóra skammta. Tramadol fer yfir fylgju. Ekki eru fyrirliggjandi fullnægjandi upplýsingar um öryggi notkunar tramadols á meðgöngu hjá konum. Því skal ekki nota tramadol hjá þunguðum konum.

Tramadol - gefið fyrir eða í fæðingu - hefur ekki áhrif á samdrátt í legi. Það getur valdið breytingu á öndunartíðni nýbura, sem yfirleitt hefur ekki klíníska þýðingu. Langvarandi notkun á meðgöngu getur valdið fráhrarfseinkennum hjá nýburum.

Brjóstgjöf

Um 0,1% af skammti tramadols hjá móður er skilinn út í brjóstamjólk. Við skammt móður sem nemur allt að 400 mg til inntöku á dag, strax eftir barnsburð, samsvarar þetta meðalinntöku tramadols hjá barni á brjósti sem nemur 3% af þyngdaraðlöguðum skammti móður. Af þeim sökum á ekki að nota tramadol á meðan á brjóstgjöf stendur, eða hætta skal brjóstgjöf á meðan á meðferð með tramadólí stendur. Yfirleitt þarf ekki að gera hlé á brjóstgjöf eftir að stakur skammtur af tramadólí hefur verið gefinn.

Frjósemi

Reynsla eftir markaðssetningu bendir ekki til að tramadol hafi áhrif á frjósemi. Engin áhrif á frjósemi sáust í dýrarannsóknum með tramadólí.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Jafnvel þegar það er tekið samkvæmt leiðbeiningum getur tramadol valdið áhrifum eins og svefnhöfða og sundli og getur því skert hæfni til aksturs og notkunar véla. Þetta á einkum við þegar samhliða eru notuð önnur efni sem hafa áhrif á miðtaugakerfið, sérstaklega alkóhól.

Þetta lyf getur dregið úr skilvitlegri færni og getur haft áhrif á hæfni sjúklings til þess að aka varlega.

4.8 Aukaverkanir

Við mat á aukaverkunum, er tíðni skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)
- Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10000$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eru ógleði og sundl, sem koma báðar fyrir hjá meira en 10% sjúklinga.

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi				Ofnæmisviðbrögð (t.d. mæði, berkjukrampi, hvæsandi öndun, ofsabjúgur (angioneurotic oedema)) og bráðaofnæmi.	
Efnaskipti og næring				Breyting á matarlyst.	Blóðsykurslækkun.

Geðræn vandamál				<p>Ofskynjanir, ringlun, svefntruflanir, óráð, kvíði og martraðir. Eftir gjöf tramadols geta komið fram sálrænar aukaverkanir sem eru breytilegar á milli einstaklinga hvað varðar alvarleika og eðli (háð persónuleika og meðferðarlengd). Þetta eru m.a. breyting á skapi (yfirleitt vellíðan, stöku sinnum vanlíðan), breyting á virkni (yfirleitt bæling, stöku sinnum aukning) og breyting á skilvitlegri færni og skynjun (t.d. hegðun við ákvarðanatöku, skyntruflun). Lyfjaávani getur komið fyrir.¹ Eftirtalin einkenni lyfjafráhrvarfsheilkennis, svipuð þeim sem fram koma þegar notkun ópíóíða er hætt, geta komið fyrir: æsingur, kvíði, taugaóstyrkur, svefnleysi, ofhreyfni, skjálfti og einkenni frá meltingarvegi. Önnur einkenni sem örsjaldan hafa komið fyrir þegar notkun tramadols er hætt eru m.a.:</p> <p>ofsahræðsluköst, verulegur kvíði, ofskynjanir, náladofi, eyrnasuð og óvenjuleg einkenni frá miðtaugakerfi (s.s. ringlun, ranghugmyndir, sjálfshvarf, skert raunveruleikaskyn, vænisýki).</p>	
-----------------	--	--	--	---	--

Taugakerfi	Sundl.	Höfuðverkur, svefnhöfgi.		Taltruflanir, náladofi, skjálfti, flogaveikilegir krampar, ósjálfráðir vöðvasamdrættir, óeðlileg samhæfing, yfirlið. Krampar komu aðallega fram eftir gjöf stórra skammta af tramadoli eða eftir samhliðameðferð með lyfjum sem geta lækkað krampaþröskuld (sjá kafla 4.4 og 4.5).	Serótónín-heilkenni
Augu				Ljósopsþrenging, ljósopsvíkkun, þokusýn.	
Hjarta			Truflanir á starfsemi hjarta og æða (hjartsláttar-ónot, hraðtaktur). Þessar aukaverkanir geta einkum komið fyrir við gjöf í æð og hjá sjúklingum undir líkamlegu álagi.	Hægsláttur.	
Æðar			Truflanir á starfsemi hjarta og æða (réttstöðu-lágþrýstingur eða hjarta- og æðalost). Þessar aukaverkanir geta einkum komið fyrir við gjöf í æð og hjá sjúklingum undir líkamlegu álagi.		

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Öndunarbæling, mæði. Ef farið er verulega yfir ráðlagðan skammt, og önnur efni sem bæla miðtaugakerfið eru gefin samhliða (sjá kafla 4.5), getur öndunarbæling komið fyrir. Tilkynnt hefur verið um versnun astma, þó ekki hafi verið sýnt fram á orsakatengsl.	Hiksti.
Meltingarfæri	Ógleði.	Hægðatregða, munnþurrkur, uppköst.	Að kúgast, óþægindi í meltingarvegi (tilfinning um þrýsting í maga, uppþemba), niðurgangur.		
Lifur og gall					Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um hækkun á gildum lifrarendisíma í tímabundnu samhengi við notkun tramadols í ráðlögðum skammti.
Húð og undirhúð		Ofsvitnun.	Húðviðbrögð (t.d. kláði, útbrot, ofsakláði).		
Stoðkerfi og bandvefur				Máttleysi í vöðvum.	
Nýru og þvaggfæri				Þvagliátvandamál (þvagliátstregða, þvaggteppa).	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta.			
Rannsóknaniðurstöður				Hækkaður blóðþrýstingur.	

¹Endurtekin notkun Tramadol Krka getur leitt til ávanabindingar, jafnvel við ráðlagða skammta. Hættan á ávanabindingu kann að fara eftir persónubundnum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd óþíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Við eitrun með tramadoli má yfirleitt búast við einkennum sem eru svipuð einkennum annarra verkjalyfja með miðlæga verkun (ópíóíða). Þetta eru einkum ljósopsþrenging, uppköst, lost vegna hjartaáfalls (cardiovascular collapse), truflun á meðvitund til allt að dás, krampar og öndunarbæling til allt að öndunarstöðvunar. Einnig hefur verið greint frá serótónínheilkenni.

Meðhöndlun

Almennar bráðaaðgerðir eiga við. Halda skal öndunarvegi opnum (ásvelging!) og viðhalda öndun og blóðrás í samræmi við einkenni. Mótefni við öndunarbælingu er naloxon. Í dýrarannsóknnum hafði naloxon engin áhrif á krampa. Í slíkum tilvikum skal gefa diazepam í æð.

Ef um er að ræða eitrun eftir inntöku er magatæming með lyfjakolum eða magaskolun aðeins ráðlögð innan 2 klst. frá inntöku tramadols. Magatæming á síðari stigum getur komið að gagni ef um er að ræða eitrun vegna einstaklega mikils magns eða forðalyfjaforms.

Tramadol er að mjög litlu leyti skilið út úr sermi með blóðskilun eða blóðsíun. Því hentar meðferð með blóðskilun eða blóðsíun ein sér ekki við bráðri eitrun af völdum Tramadol Krka.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, ópíóíðar, aðrir ópíóíðar,
ATC-flokkur: N02A X02

Verkunarháttur

Tramadol er verkjastillandi ópíóíð verkjalyf sem verkar á miðtaugakerfið. Það er ósértækur, hreinn örvi á μ , δ og κ ópíóíðviðtaka, með meiri sækni í μ viðtaka. Annar verkunarháttur sem gæti átt þátt í verkjastillandi verkun þess er hömlun á endurupptöku noradrenalíns í taugafrumum og aukin losun serótóníns.

Klínísk verkun og öryggi

Tramadol hefur hóstastillandi verkun. Andstætt morphini, þá hefur tramadol ekki öndunarbælandi verkun á mjög breiðu verkjastillandi skammtabili. Áhrif á þarmahreyfingar eru einnig minni. Áhrif á hjarta- og æðakerfi eru almennt óveruleg. Virkni tramadols er gefin upp sem 1/10 (einn tíundi) til 1/6 (einn sjötti) af virkni morphins.

Börn

Verkun tramadols sem gefið var til inntöku eða sem inndæling hefur verið rannsökuð í klínískum rannsóknum hjá yfir 2.000 börnum, frá nýburum til 17 ára aldurs. Ábendingar fyrir verkjameðferð sem rannsakaðar voru í þessum rannsóknum voru verkir eftir skurðaðgerð (aðallega á kvið), verkir eftir tanntöku með skurðaðgerð, verkir vegna beinbrota, bruna eða annarra áverka og aðrar sársaukafullar aðstæður sem líklegt var að krefðust verkjastillandi meðferðar í a.m.k. 7 daga.

Í stökum skömmtum allt að 2 mg/kg, eða endurteknum skömmtum allt að 8 mg/kg (eða 400mg á dag, eftir því hvort var minna), reyndist verkun tramadols meiri en lyfleysu og meiri eða jöfn verkun paracetamols, nalbufins, petidins eða lítills skammts af morphini. Þessar rannsóknir staðfestu verkun tramadols. Aukaverkanamynstur tramadols var svipað hjá fullorðnum og börnum eldri en 1 árs (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast meira en 90% af tramadolhýdróklóríði. Nýting (absolute bioavailability) er að meðaltali um 70%, óháð samhliðaneyslu fæðu. Munurinn á milli frásogaðs tramadols og þess tramadols sem er á nýtanlegu, óumbrotnu formi skýrist að öllum líkindum af litlum umbrotm við fyrstu umferð um lifur. Eftir inntöku eru í mesta lagi 30% umbrotin við fyrstu umferð um lifur.

Dreifing

Eftir gjöf 100 mg tramadolhýdróklóríð forðataflna næst hámarksþéttni í plasma $C_{\max} = 141 \pm 40$ ng/ml eftir 4,9 klst. Eftir gjöf 200 mg tramadolhýdróklóríð forðataflna næst $C_{\max} = 260 \pm 62$ ng/ml eftir 4,8 klst.

Tramadol hefur mikla sækni í vefi ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Próteinbinding í plasma er um 20%.

Tramadol fer yfir bæði blóð-heilaþröskuld og fylgju. Tramadol og O-desmethyl umbrotsefnið finnast í brjóstamjólki í mjög litlu magni (annars vegar 0,1% og hins vegar 0,02% af gefnum skammti).

Umbrot

Hjá mönnum er tramadol aðallega umbrotið með N- og O-metýlsviptingu og samtengingu O-metýlsviptu efnanna við glúkúrónsýru. Aðeins O-desmetýltramadol er lyfjafræðilega virkt. Mikill einstaklingsbundinn munur er á magni annarra umbrotsefna. Til þessa hafa greinst ellefu umbrotsefni í þvagi. Dýratilraunir hafa sýnt að O-desmetýltramadol er 2 til 4 sinnum virkara en upphafsefnið. Helmingunartími þess, $t_{1/2, \beta}$ (6 heilbrigðir sjálfboðaliðar), er um 7,9 klst. (frá 5,4 til 9,6 klst.) og næstum því sá sami og fyrir tramadol.

Hömlun á öðru eða báðum ísóensímunum CYP3A4 og CYP2D6, sem eiga þátt í umbrotum tramadols, getur haft áhrif á plasmáþéttni tramadols og virkra umbrotsefna þess.

Brotthvarf

Tramadol og umbrotsefni þess eru nánast að fullu skilin út um nýru. Uppsafnaður útskilnaður með þvagi er 90% af heildargeislavirkni gefins skammts. Helmingunartími brotthvarfs tramadols ($t_{1/2, \beta}$) er um 6 klst., óháð íkomuleið. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára gæti helmingunartími brotthvarfs verið lengdur, um 1,4-faldur. Ef um skerta lifrar- og nýrnastarfsemi er að ræða getur helmingunartíminn verið örlítið lengri. Hjá sjúklingum með skorpulífur hafa sést helmingunartímar sem voru $13,3 \pm 4,9$ klst. (tramadol) og $18,5 \pm 9,4$ klst. (O-desmetýltramadol), og í einstöku tilfelli voru samsvarandi gildi annars vegar 22,3 klst. og hins vegar 36 klst. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <5 ml/mín.) var tíminn annars vegar $11 \pm 3,2$ klst. og hins vegar $16,9 \pm 3$ klst., í einstöku tilfelli annars vegar 19,5 klst. og hins vegar 43,2 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf tramadols eru línuleg við notkun ráðlagðra skammta.

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Sambandið milli þéttni í sermi og verkjastillandi áhrifa er skammtaháð, en getur verið mjög breytilegt í einstaka tilfellum. 100-300 ng/ml þéttni í sermi er oftast árangursrík.

Börn

Hjá einstaklingum á aldrinum 1 árs til 16 ára voru lyfjahvörf tramadols og O-desmetýltramadols almennt svipuð og hjá fullorðnum eftir stakan skammt og endurtekna skammta til inntöku þegar skammtar voru aðlagðir fyrir líkamsþyngd, en meiri breytileiki var á milli einstaklinga hjá börnum 8 ára og yngri.

Lyfjahvörf tramadols og O-desmetýltramadols hafa verið rannsökuð hjá börnum yngri en 1 árs en þeim hefur ekki verið lýst að fullu. Upplýsingar úr rannsóknum sem ná einnig yfir þennan aldurshóp benda til að tíðni myndunar O-desmetýltramadols fyrir tilstilli CYP2D aukist samfelld hjá nýburum og talið er að um 1 árs aldur sé virkni CYP2D6 orðin sú sama og hjá fullorðnum. Að auki getur óþroskað glúkúróníðkerfi og óþroskað nýrnastarfsemi leitt til minna umbrots og uppsöfnunar O-desmetýltramadols hjá börnum yngri en 1 árs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Við endurtekna gjöf tramadols með inntöku og með inndælingu hjá rottum og hundum í 6-26 vikur og gjöf með inntöku í 12 mánuði hjá hundum, sýndu blóðrannsóknir, klínísk-efnafræðilegar rannsóknir og vefjafræðilegar rannsóknir engin merki um lyfjatengdar breytingar. Einkenni frá miðtaugakerfi, þ.e. eirðarleysi, aukin munnvatnsmyndun, krampar og hægari þyngdaraukning, komu aðeins fyrir eftir skammta sem voru mun stærri en meðferðarskammtar. Rottur þoldu inntöku skammta sem námu 20 mg/kg líkamsþyngdar og hundar þoldu skammta sem námu 10 mg/kg líkamsþyngdar til inntöku og 20 mg/kg líkamsþyngdar í endaparm, án nokkurra einkenna.

Hjá rottum ollu skammtar af tramadoli sem voru 50 mg/kg/dag eða stærri eiturverkun hjá móðurdýrum og juku dánartíðni nýgotinna unga. Hjá afkvæmunum kom fram seinþroski í formi truflunar á beinmyndun og seinkaðrar opnunar á leggöngum og augum. Frjósemi karldýra varð ekki fyrir áhrifum. Eftir stærri skammta (50 mg/kg/dag og stærri) sást minnkuð tíðni þungana hjá kvenkyns rottum. Hjá kaninum kom fram eiturverkun hjá móðurdýrum við skammta sem voru 125 mg/kg eða stærri og vansköpun í beinagrind hjá afkvæmunum.

Í sumum *in-vitro* prófkerfum sáust sannindamerki um stökkbreytandi áhrif. Engin slík áhrif sáust í *in-vivo* rannsóknum. Samkvæmt þeirri þekkingu sem nú er fyrirbyggjandi er hægt að flokka tramadol sem lyf sem ekki veldur stökkbreytingum.

Rannsóknir á mögulegri æxlismyndandi verkun tramadolhýdróklóríðs hafa verið gerðar á rottum og músum. Í rannsókninni á rottum sáust engar sannindamerki um lyfjatengda aukningu á tíðni æxla. Í rannsókninni á músum sást aukin tíðni lifrarkirtilfrumuæxla hjá karldýrum (skammtaháð, ómarktæk aukning frá 15 mg/kg og meiri) og aukning á lungnaæxlum hjá kvendýrum í öllum skammtahópum (marktæk, en ekki skammtaháð).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósi

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Laktósaeinhýdrat

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól

Triasetín

Rautt járnnoxíð (E172) – einungis í 150 mg og 200 mg forðatöflum

Gult járnnoxíð (E172) – einungis í 150 mg og 200 mg forðatöflum

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Barnheldar þynnur (PVC/PVDC hvít filma/hitaeinangrandi pappír/álfilma): 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 og 100 forðatöflur, í öskju.

Barnheldar stakskammtaþynnur með rifgötum (PVC/PVDC hvít filma/hitaeinangrandi pappír/álfilma): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 forðatafla, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/18/119/01-03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. nóvember 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. maí 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. september 2024.