

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tramól-L 100 mg forðatöflur

Tramól-L 150 mg forðatöflur

Tramól-L 200 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Tramól-L 100 mg forðatöflur

Hver tafla inniheldur 100 mg af tramadólhýdróklóríði

Tramól-L 150 mg forðatöflur

Hver tafla inniheldur 150 mg af tramadólhýdróklóríði

Hjálparefni með þekkta verkun:

Litarefnið tartrazín (E 102).....0,264 mg

Tramól-L 200 mg forðatöflur

Hver tafla inniheldur 200 mg af tramadólhýdróklóríði

Hjálparefni með þekkta verkun:

Litarefnið tartrazín (E 102).....1,407 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

Tramól-L 100 mg forðatöflur

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur án deiliskoru.

Tramól-L 150 mg forðatöflur

Fölgular, ílangar filmuhúðaðar töflur með deiliskoru.

Töflunum má skipta í jafna skammta.

Tramól-L 200 mg forðatöflur

Gular, ílangar filmuhúðaðar töflur með deiliskoru.

Töflunum má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við meðalslæmum til miklum verkjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtinn skal aðlaga eftir því hvað verkurinn er mikill og næmi hvers sjúklings. Almennt skal velja lágsta virka skammtinn til verkjastillingar. Heildarskammtur á sólarhring skal ekki vera hærri en 400 mg af tramadólhýdróklóríði nema við sérstakar klínískar aðstæður.

Ráðlagt er að auka skammta smám saman til að lágmarka skammvinnar aukaverkanir. Skömmtun er talin hæfileg ef nægilegri verkjastillingu er náð með engum eða a.m.k. þolanlegum aukaverkunum allt skammtatímabilið.

Ef ekki eru gefin fyrirmæli um annað skal gefa Tramól-L á eftirfarandi hátt:

Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri

Venjulegur upphafsskammtur er 100 mg af tramadólhýdróklóríði tvisvar á sólarhring, að morgni og að kvöldi. Ef verkjastilling er ekki fullnægjandi skal auka skammtinn í 150 eða 200 mg af tramadólhýdróklóríði tvisvar á sólarhring.

Það á aldrei að nota Tramól-L lengur við verkjameðferð en þörf krefur. Ef eðli og alvarleiki undirliggjandi sjúkdóms benda til að þörf sé á langvarandi verkjameðferð skal reglulega endurmeta þörf fyrir áframhaldandi meðferð með Tramól-L (þ.e. með meðferðarhléum).

Börn

Tramól-L er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára

Aldraðir sjúklingar

Yfirleitt er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem eru allt að 75 ára sem ekki hafa klínísk einkenni skerðingar á lifrar- eða nýrnastarfsemi. Hjá öldruðum sjúklingum eldri en 75 ára getur hægt á brotthvarfi. Því skal lengja tímabil á milli skammta í samræmi við þarfir sjúklingsins ef nauðsyn krefur.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi/skilun og skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi tefst brotthvarf tramadóls. Íhuga skal vandlega að lengja tímabil á milli skammta hjá þessum sjúklingum í samræmi við þarfir þeirra. Notkun Tramól-L er ekki ráðlögð ef um alvarlega skerðingu á nýrna- og/eða lifrarstarfsemi er að ræða.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Tramól-L forðatöflur skal taka á 12 klst. fresti og verður að kyngja þeim með ríkulegu magni af vökva, þær má ekki tyggja. Gefa má tramadól án tillits til fæðu.

Markmið meðferðar og meðferðarrof

Áður en meðferð með Tramól-L 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 tramadóli 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 Tramól-L:

- 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 áfengis, svefnlyfja, verkjalyfja, ópíóíða eða geðlyfja.
- hjá sjúklingum sem fá MAO-hemla eða sem hafa tekið 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

Tramól-L má aðeins nota hjá sjúklingum sem háðir eru ópíóíðum, sjúklingum sem eru með höfuðáverka, eru í losti, með skerta meðvitund af óþekktri ástæðu, með sjúkdóma í öndunarstöð eða skerta öndunarstarfsemi, með aukinn þrýsting innan höfuðkúpu, ef sérstakrar varúðar er gætt.

Tramadól skal aðeins notað með varúð hjá sjúklingum sem næmir eru fyrir óþótum.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með truflun í öndunarstöð og 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) vegna þess að ekki er hægt að útiloka hættu á öndunarbælingu.

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 skömmtum. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

Greint hefur verið frá krömpum hjá sjúklingum sem fá tramadol í ráðlögðum skömmtum. Áhættan getur verið aukin þegar skammtar af tramadolhýdróklóríði fara yfir efri mörk ráðlagðs sólarhringsskammts (400 mg). Auk þess getur tramadol aukið hættu á flogum hjá sjúklingum sem taka önnur lyf sem lækka flogaþröskuldinn (sjá kafla 4.5). Sjúklingar með flogaveiki eða þeir sem viðkvæmir eru fyrir flogum eiga aðeins að fá meðferð með tramadólum ef brýna nauðsyn ber til.

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 Tramól-L. Endurtekin notkun á Tramól-L kann að valda ópíóíðafíkn. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á þróun ópíóíðafíknar. Misnotkun eða vísitandi röng notkun á Tramól-L 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 Tramól-L 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 lækinn.

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 benzodíazepínnum). Íhuga skal samráð við sérfræðing í fíknisjúkdómum þegar um er að ræða sjúklinga með einkenni ópíóíðafíknar.

Tramól-L hentar ekki í stað ópíóíða hjá sjúklingum sem eru háðir þeim. Þó tramadol sé ópíóíðörvi, getur lyfið ekki bælt fráhrarfseinkenni morfíns.

Varnaðarorð vegna litarefnis

Tramadól-L 150 og 200 mg forðatöflur innihalda litarefnið tartrazín sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Önnur varnaðarorð:

Skert lifrar- og/eða nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4.2).

Umbrot CYP2D6

Tramadól er umbrotið af lifrarensíminu 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% hvíta kynstofsins. Ef sjúklingur er hins vegar mjög hraður umbrjóttur (ultra-rapid metaboliser) er hættu á aukaverkunum vegna ópíóíðeitrunar, jafnvel við venjulega skammta.

Almenn einkenni ópíóíðeitrunar eru rugl, 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 hraðra umbrjóta hjá mismunandi kynstofnum er tekið saman hér fyrir neðan:

Kynstofn	Algengi %
Afríkubúar/Eþíópar	29%
Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	3,4% til 6,5%
Asíubúar	1,2% til 2%
Hvíti kynstofninn	3,6% til 6,5%
Grikkir	6,0%
Ungverjar	1,9%
Norður-Evrópubúar	1% til 2%

Nýrnahettubarkarskerðing

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

Notkun hjá börnum eftir aðgerð

Niðurstöður birtra vísindagreina hafa sýnt að tramadól, sem gefið er börnum eftir hálskirtlatöku og/eða nefkirtlatöku vegna kæfisvefn, geti valdið sjaldgæfum en lífshættulegum aukaverkunum. Sérstakrar varúðar skal gæta þegar tramadól er gefið börnum til verkjastillingar eftir aðgerð og skal fylgjast vel með einkennum ópíóíðeitrunar, þar með talið bælingu á öndun.

Börn með skerta öndunarfærastarfsemi

Tramadól er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum sem hugsanlega eru með skerta öndunarfærastarfsemi, þar með talið taugavöðvakvilla, alvarlega hjarta- eða öndunarfærasjúkdóma, sýkingar í lungum eða efri öndunarvegi, fjóláverka eða sem hafa gengist undir stórar aðgerðir. Þessir þættir geta gert einkenni ópíóíðaeitrunina verri.

Áhætta vegna samhliðanotkunar róandi lyfja, t.d. bensódíasepínlyfja eða skyldra lyfja:

Samhliðanotkun Tramadol-L og róandi lyfja, t.d. bensódíasepínlyfja eða skyldra lyfja getur valdið slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða. Af þeim sökum á ekki að ávísa þessum róandi lyfjum samhliða nema aðrir meðferðarmöguleikar séu ekki til staðar. Ef tekin er ákvörðun um að ávísa Tramadol-L samhliða róandi lyfjum skal nota minnsta skammt sem virkar og meðferð skal vara í eins stuttan tíma og mögulegt er.

Fylgjast verður vandlega með teiknum og einkennum um öndunarbælingu og slævingu hjá sjúklingum. Með hliðsjón af þessu er eindregið mælt með að fræða sjúklinga og umönnunaraðila þeirra um nauðsyn þess að fylgjast með þessum einkennum (sjá kafla 4.5).

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.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tramadól skal ekki nota samhliða MAO-hemlum (sjá kafla 4.3).

Komið hafa fram lífshættulegar milliverkanir á miðtaugakerfið, öndunarstarfsemi og hjarta og æðakerfið hjá sjúklingum sem fengu MAO hemil innan við 14 dögum áður en þeir notuðu ópíóíðörvann petidín. Ekki er hægt að útiloka sömu milliverkanir við MAO-hemla meðan á meðferð með Tramól-L stendur.

Samtímisnotkun Tramól-L og annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfi, þ.m.t. áfengis getur aukið bælandi áhrifin á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8). Notkun Tramól-L samhliða gabapentínóíðum (gabapentín og pregabalín) gæti valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, verulegri slævingu, dáí eða dauða.

Róandi lyf eins og bensodíasepínlyf eða skyld lyf:

Samhliðanotkun ópíóíða og róandi lyfja, t.d. bensodíasepínlyfja eða skyldra lyfja, eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dáí og dauða vegna samverkandi bælingar á miðtaugakerfið. Þegar þessi lyf eru notuð samhliða skal takmarka skammta og tímallengd notkunar (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður rannsókna á lyfjahvörfum hafa hingað til sýnt að ólíklegt sé að við samtímisgjöf eða fyrri gjöf címetidíns (ensímhemils) komi fram milliverkanir sem hafa klíníska þýðingu. Samtímisgjöf eða fyrri gjöf karbamazepíns (ensímörva) getur dregið úr verkjastillandi áhrifunum og stýtt verkunartíma.

Tramadól getur valdið krömpum og aukið hættu á að sértækir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI), serótónín-noradrenalinendurupptökuhemlar (SNRI), þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf og önnur lyf sem lækka flogaþröskuld (svo sem búprópíón, mirtazapín, tetrahýdrócannabinól) valdi krömpum.

Samhliðameðferð með tramadól og serótónvirkum lyfjum, svo sem sértækum serótónínendurupptökuhemlum (SSRI), serótónín-noradrenalinendurupptökuhemlum (SNRI), MAO hemlum (sjá kafla 4.3), þríhringlaga þunglyndislyfjum og mirtazapíni getur valdið serótónínheilkenni, mögulega lífshættulegan sjúkdóm (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Gæta skal varúðar við samhliðameðferð með tramadól og kúmarínafleiðum (t.d. warfaríni) vegna þess að greint hefur verið frá hækkun INR með alvarlegum blæðingum og flekkblæðingum hjá nokkrum sjúklingum.

Önnur virk efni sem vitað er að hindra CYP3A4, svo sem ketókónazól og erýtrómýsín, gætu hindrað umbrot tramadóls (N-metýlsviptingu), líklega einnig umbrot virka O-metýlsvipta umbrotsefnisins. Klínísk þýðing slíkrar milliverkunar hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.8).

Ópíóíðvirkni tramadolhýdróklóríðs er háð virkjun fyrir tilstilli CYP2D6 umbrota. Lyf sem hamla CYP2D6 geta skert verkun tramadolhýdróklóríðs.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir með tramadólí sýndu fram á áhrif á líffæraþroska, beinmyndun og dánartíðni nýbura við mjög stóra skammta. Ekki hafa sést nein vansköpunarvaldandi áhrif. Tramadol fer yfir fylgju. Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um öryggi notkunar tramadólís á meðgöngu hjá konum. Tramadol skal því ekki nota hjá þunguðum konum.

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

Brjóstgjöf

Um það bil 0,1% af því tramadólí sem móðir tekur skilst út í brjóstamjólki. Við skammtastærð móður sem nemur allt að 400 mg til inntöku á dag, strax eftir barnsburð samsvarar þetta meðalinntöku tramadólís hjá barni á brjósti sem nemur 3% af þyngdaraðlöguðum skammti móður. Af þeim sökum á ekki að nota tramadol meðan á brjóstgjöf stendur, eða hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með tramadólí stendur. Almennt er ekki þörf á að hætta brjóstgjöf ef tramadol er aðeins notað einu sinni.

Frjósemi

Reynsla eftir markaðssetningu bendir ekki til að tramadol hafi áhrif á frjósemi. Engin áhrif tramadólís á frjósemi komu fram í dýrarannsóknum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tramadol hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Jafnvel við notkun samkvæmt ráðleggingum veldur Tramadol-L áhrifum svo sem svefnhöfga og sundli og getur þannig skert viðbrögð bílstjóra og stjórnenda véla. Þetta á sérstaklega við í tengslum við notkun ásamt öðrum geðvirkum efnum, einkum áfengi.

Því skal ekki aka neinu farartæki eða nota neinar vélar þennan tíma.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar eru ógleði og sundl, sem koma fram hjá yfir 10% sjúklinga.

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem:
Mjög algengar ($\geq 1/10$)
Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (t.d. mæði, berkjukrampar, mäs, ofnæmisjúgur (angioedema) þ.m.t. hugsanlega alvarlegur þroti í munnholi/koki/barkakýli) og bráðaofnæmi.

Efnaskipti og næring

Mjög sjaldgæfar: Breytt matarlyst.
Tíðni ekki þekkt: Blóðsykurslækkun.

Geðræn vandamál

Mjög sjaldgæfar: Ofskynjanir, rugl, svefntruflanir, óráð, kvíði og martraðir.

Eftir gjöf tramadóls geta komið fram sálfræðilegar aukaverkanir sem eru breytilegar milli einstaklinga, hvað varðar alvarleika og eðli, háð persónuleika og meðferðarlengd. Þetta eru m.a. breytingar á skapi (yfirleitt vellíðan, stöku sinnum vanlíðan), breytingar á virkni (yfirleitt bæling, stöku sinnum aukning) og breytingar á skilvitlegri færni og skynjun (t.d. hegðun við ákvarðanatöku, skyntruflanir). Lyfjaávanir getur komið fram.

Eftirtalin einkenni lyfjafráhvarfsheilkennis, svipuð þeim sem koma fram þegar notkun ópíóíða er hætt, geta komið fram: æsingur, kvíði, taugaóstyrkur, svefnleysi, ofhreyfni, skjálfti og einkenni frá meltingarvegi. Önnur einkenni sem örsjaldan hafa komið fram þegar notkun tramadóls er hætt eru m.a.: ofsahræðsluköst, alvarlegur kvíði, ofskynjanir, náladofi, eyrnasuð og óvenjuleg einkenni frá miðtaugakerfi (svo sem rugl, ranghugmyndir, sjálfshvarf, skert raunveruleikaskyn, vænisýki).

Taugakerfi

Mjög algengar: Sundl.
Algengar: Höfuðverkur, svefnhöfgi.
Mjög sjaldgæfar: Taltruflanir, náladofi, skjálfti, krampar er líkjast flogum, ósjálfráðir vöðvasamdrættir, óeðlileg samhæfing, yfirlið
Tíðni ekki þekkt: Serótónínheilkenni

Krampar komu aðallega fram eftir gjöf á stórum skömmtum af tramadóli eða eftir samhliðanotkun lyfja sem geta lækkað flogaþröskuldinn (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Augu

Mjög sjaldgæfar: Ljósopsþrenging, ljósopsvíkkun, þokusýn

Hjarta

Sjaldgæfar: Truflanir í hjarta- og æðastarfsemi (hjartsláttarónot, hraðtaktur). Þessar aukaverkanir geta einkum komið fram við gjöf í bláæð og hjá sjúklingum sem eru undir líkamlegu álagi.
Mjög sjaldgæfar: Hægsláttur.

Æðar

Sjaldgæfar: Truflanir í hjarta- og æðastarfsemi (réttstöðulágþrýstingur eða hjarta- og æðalost). Þessar aukaverkanir geta einkum komið fram við gjöf í bláæð og hjá sjúklingum sem eru undir líkamlegu álagi.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar: Öndunarbæling, mæði. Ef farið er verulega yfir ráðlagða skammta og önnur efni sem bæla miðtaugakerfið eru gefin samhliða (sjá kafla 4.5), getur öndunarbæling komið fram.
Tíðni ekki þekkt: Hiksti.

Greint hefur verið frá versnun astma, þó ekki hafi verið sýnt fram á orsakatengsl.

Meltingarfæri

Mjög algengar: Ógleði.
Algengar: Uppköst, hægðatregða, munnþurrkur.
Sjaldgæfar: Að kúgast, erting í meltingarvegi (t.d. þrýstingstilfinning í maganum, uppþemba), niðurgangur.

Lifur og gall

Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá aukningu lifrarensíma í tímabundnu samhengi við notkun tramadóls í ráðlögðum skömmtum.

Húð og undirhúð

Algengar: Ofsviti.
Sjaldgæfar: Viðbrögð í húð (t.d. kláði, útbrot, ofsakláði).

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Máttleysi í vöðvum.

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar: Þvaglátvandamál (þvaglátstregða, þvagteppa).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta.

Rannsóknaniðurstöður

Mjög sjaldgæfar: Háþrýstingur.

Ávanabinding

Endurtekin notkun Tramól-L 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 Ofskömmtun

Einkenni

Við ofskömmtun með tramadóli má yfirleitt búast við einkennum sem eru svipuð og fyrir önnur verkjalyf með miðlæga verkun (óþíóíða). Þeirra á meðal eru sérstaklega ljósopsþrenging, uppköst, hjarta- og æðalost, meðvitundarraskanir allt að dáí, krampar og öndunarbæling allt að öndunarstöðvun. Einnig hefur verið greint frá serótónínheilkenni.

Meðferð

Almennar bráðaáðgerðir eiga við. Halda öndunarvegi opnum (ásvelging!) og viðhalda öndun og blóðrás samkvæmt einkennum. Mótlyf við öndunarbælingu er naloxon. Í dýrarrannsóknum hafði naloxon engin áhrif á krampa. Í slíkum tilvikum skal gefa díazepam í bláæð.

Ef um er að ræða eiturvekanir vegna lyfjaforma til inntöku er aðeins mælt með magatæmingu með lyfjakolum eða magaskolun innan 2 klst. frá töku tramadóls. Magatæming á síðari stigum getur komið að gagni ef um er að ræða eiturvekanir vegna óvenju mikils magns eða forðalyfja.

Tramadól er aðeins að mjög litlu leyti skilið út úr sermi við blóðskilun eða blóðsúun. Því hentar meðferð með blóðskilun eða blóðsúun ein sér ekki við bráðri eitrun af völdum Tramól-L.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Aðrir óþíóíðar, ATC flokkur: N02AX02.

Verkunarháttur

Tramadól er verkjastillandi ópíóíðverkjalyf sem verkar á miðtaugakerfið. Það er ósértækur, hreinn örvi á mu-, delta- og kappa-ópíóíðviðtaka með meiri sækni í mu-viðtaka.

Annar verkunarháttur sem gæti átt þátt í verkjastillandi verkun þess er hömlun á endurupptöku noradrenalíns og aukin losun serótóníns í taugaenda.

Lyfhrif

Tramadól hefur hóastillandi áhrif. Andstætt morfíni, þá bælir tramadól ekki öndun á mjög breiðu verkjastillandi skammtabili. Hreyfanleiki í meltingarvegi verður einnig fyrir minni áhrifum. Áhrif á hjarta- og æðakerfi eru almennt óveruleg. Virkni tramadóls er gefin upp sem 1/10 (einn tíundi) til 1/6 (einn sjötti) af virkni morfíns.

Börn

Áhrif tramadóls sem gefið var til inntöku eða framhjá meltingarvegi voru rannsökuð í klínískum rannsóknum hjá yfir 2.000 börnum á aldrinum frá nýburum til 17 ára. Ábendingarnar fyrir verkjameðferð voru verkur eftir skurðaðgerð (oft á kvið), verkur eftir tanntöku með skurðaðgerð, verkur vegna beinbrota, bruna eða annarra slysa og sársaukafullar aðstæður sem líklegt var að krefðust verkjalyfjameðferðar í a.m.k. 7 daga.

Í stökum skömmtum allt að 2 mg/kg eða endurteknum skömmtum allt að 8 mg/kg (eða 400 mg á sólarhring, eftir því hvort var minna) reyndist verkun tramadóls mun meiri en lyfleysu og meiri eða jöfn og verkun parasetamóls, nalbúfíns, petidíns eða lítilla skammta af morfíni. Þessar rannsóknir staðfestu verkun tramadóls. Aukaverkanamynstur tramadóls var svipað hjá fullorðnum og börnum eldri en 1 árs (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku frásogast u.þ.b. 90% af tramadóli. Meðalheildarnýting tramadóls er u.þ.b. 70% vegna lítilla umbrota í fyrstu lifrarhringrás (að hámarki 30%) og er óháð samhliðaneyslu fæðu.

Dreifing

Eftir gjöf Tramól-L 200 mg forðataflna á fastandi maga, reyndist meðalhámarksþéttni í plasma (C_{max}) vera 280 ng/ml og t_{max} vera að meðaltali 5,3 klst. Aðgengi og forðaeiginleikar Tramól-L 200 mg forðataflna héldust þó fæða væri í meltingarvegi. Tramadól hefur mikla vefjasækni ($V_{d, B} = 203 \pm 40$ l). Próteinbinding er takmörkuð við 20%. Tramadól fer bæði yfir blóð-heila-þröskuld og fylgju. Tramadól og umbrotsefni þess O-desmetýltramadól berast yfir í brjóstamjólk í mjög litlu magni (annars vegar 0,1% og hins vegar 0,02% af gefnum skammti).

Umbrot

Hjá mönnum er tramadól aðallega umbrotið með N- og O-metýlsviptingu og samtengingu O-metýlsviptu efnanna við glúkúrónsýru. Aðeins O-desmetýltramadól er lyfjafræðilega virkt. Mikill einstaklingsbundinn munur er á magni annarra umbrotsefna. Fram til þessa hafa greinst ellefu umbrotsefni í þvagi. Í dýratilraunum hefur umbrotsefnið O-desmetýltramadól sýnt 2 til 4 sinnum meiri verkjastillandi áhrif en móðurefni þess.

Hömlun annarrar eða beggja gerða ísóensímanna CYP3A4 (t.d. azólsveppalyf, erytrómýsín, rítónavír) og/eða CYP2D6 (t.d. flúoxetín, paroxetín, kínidín) sem taka þátt í umbrotum tramadóls getur haft áhrif á þéttni tramadóls eða virkra umbrotsefna þess í plasma.

Sama gildir um ensímvirkja (t.d. rífampisín, fenýtóín).

Brotthvarf

Tramadól og umbrotsefni þess eru nánast alveg skilin út um nýru. Uppsafnaður útskilnaður með þvagi er 90% af heildargeislavirkni gefins skammts.

Helmingunartími brotthvarfs tramadóls ($t_{1/2 \beta}$) er 6 klst. Óháð íkomuleið, en hjá sjúklingum eldri en

75 ára gæti helmingunartími brotthvarfs verið lengdur sem nemur margföldunarstuðlinum 1,4. Helmingunartími O-desmetýltramadóls er u.þ.b. sá sami og tramadóls (7,9 klst.).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf tramadóls eru línuleg við notkun ráðlagðra skammta. 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 áhrifarík.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Ef lifrar- og nýrnastarfsemi er skert má búast við smávægilegri lengingu á helmingunartíma. Hjá sjúklingum með skorpulifur hafa greinst helmingunartímar sem voru $13,3 \pm 4,9$ klst. (tramadól) og $18,5 \pm 9,4$ klst. (O-desmetýltramadól) og hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi 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., og hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi annars vegar 19,5 klst. og hins vegar 43,2 klst.

Meðganga og brjóstgjöf

Tramadól fer bæði yfir fylgju og blóð-heila-þröskuldinn. Tramadol og umbrotsefni þess O-metýltramadol eru skilin út í mjólk í mjög litlu magni (0,1% til 0,02% af skammti móður).

Börn

Lyfjahlvörf tramadóls og O-desmetýltramadóls eftir stakan skammt og endurtekna skammta til inntöku hjá einstaklingum á aldrinum 1 árs til 16 ára voru almennt svipuð og hjá fullorðnum þegar skammtarnir voru aðlagðir eftir líkamsþyngd. Munur á milli einstaklinga var hins vegar meiri hjá börnum á aldrinum 8 ára og yngri.

Lyfjahlvörf tramadóls og O-desmetýltramadóls hjá börnum yngri en 1 árs hafa verið rannsökuð en eiginleikum þeirra hefur ekki verið lýst til fulls. Upplýsingar úr rannsóknum sem ná til þessa aldurshóps gefa til kynna að myndunarhraði O-desmetýltramadóls í gegnum CYP2D6 eykst stöðugt hjá nýburum, og talið er að CYP2D6-virkni sem sést hjá fullorðnum sé náð við u.þ.b. 1 árs aldur. Að auki geta óþroskuð kerfi sem sjá um glúkúronsamtengingu og óþroskuð nýrnastarfsemi leitt til hægara brotthvarfs og uppsöfnunar O-desmetýltramadóls hjá börnum yngri en 1 árs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Við endurtekna gjöf tramadóls með inntöku og með inndælingu hjá rottum og hundum í 6-26 vikur og gjöf með inntöku í 12 mánuði hjá hundum, sýndu blóðrannsóknir, klínískar/efnafræðilegar rannsóknir og vefjafræðilegar rannsóknir engin merki um lyfjatengdar breytingar.

Einkenni frá miðtaugakerfi, þ.e. eirðarleysi, aukin munnvatnsmyndun, krampar og hægari þyngdaraukning, komu fyrst fram eftir skammta sem voru mun stærri en meðferðarskammtar. Rottur þöldu inntöku skammta sem námu 20 mg/kg líkamsþyngdar og hundar þöldu inntöku skammta sem námu 10 mg/kg líkamsþyngdar og 20 mg/kg líkamsþyngdar í endaparm, án nokkurra einkenna.

Hjá rottum ollu tramadólsskammtar sem voru 50 mg/kg/dag eða stærri eiturverkunum hjá mæðrum og juku dánartíðni nýfæddra unga. Hjá afkvæmunum kom fram seinþroski í formi truflana við beinmyndun og tafinnar opunar á leggöngum og augum. Frjósemi karl- og kvendýra varð ekki fyrir áhrifum. Hjá kaninum komu fram eiturverkanir hjá mæðrum við skammta sem voru 125 mg/kg eða stærri og vansköpun í beinagrind hjá afkvæmunum.

Í sumum *in-vitro* prófunum komu fram vísbendingar um stökkbreytandi áhrif. Engin slík áhrif komu fram í *in-vivo* rannsóknum. Samkvæmt þeirri þekkingu sem nú liggur fyrir er hægt að flokka tramadol sem lyf sem ekki veldur stökkbreytingum.

Rannsóknir á æxlismyndandi eiginleikum tramadolhýdróklóríðs hafa verið gerðar hjá rottum og músum. Í rannsókninni hjá rottum komu engar vísbendingar fram um neina lyfjatengda aukningu í tíðni æxla. Í rannsókninni hjá músum kom fram aukin tíðni lifrarkirtilfrumuæxla hjá karldýrum (skammtaháð, ómarktæk aukning frá 15 mg/kg og uppúr) og aukning í lungnaæxlum hjá kvendýrum í öllum skammtahópum (marktæk, en ekki skammtaháð).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tramól-L 100 mg forðatöflur

Töflukjarni:

Hýprómellósi 15000
Örkristallaður sellulósi
Póvidón (K = 22,5-27,0)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Makrógól 6000
Hýprómellósi 5
Títantvíoxíð (E 171)
Talkúm
Pólýakrýlatdreifa 30 prósent

Tramól-L 150 mg forðatöflur

Töflukjarni:

Hýprómellósi 15000
Örkristallaður sellulósi
Póvidón (K = 22,5-27,0)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Makrógól 6000
Hýprómellósi 5
Litarefnið tartrazín (E 102)
Títantvíoxíð (E 171)
Talkúm
Pólýakrýlatdreifa 30 prósent

Tramól-L 200 mg forðatöflur

Töflukjarni:

Hýprómellósi 15000
Örkristallaður sellulósi
Póvidón (K = 22,5-27,0)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Makrógól 6000
Hýprómellósi 5
Litarefnið tartrazín (E 102)
Talkúm
Pólýakrýlatdreifa 30 prósent

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ílátíð í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tegund pakkninga: Þynna (PVC (bláleit, gegnsæ eða hvít, ógegnsæ) og álþynna)

Pakkningastærðir: Þynnupakkningar sem innihalda 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 og 100 x 1 (stakskammtar) töflur.

Plastglös (PP) sem innihalda 500 töflur (sjúkrahúspakkning).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Tramól-L forðatafla, filmuhúðuð 100 mg: IS/1/01/037/01

Tramól-L forðatafla, filmuhúðuð 150 mg: IS/1/01/037/02

Tramól-L forðatafla, filmuhúðuð 200 mg: IS/1/01/037/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. október 2001.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. september 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

17. febrúar 2025.