

SAMANTEKT Á EIGINLEKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tradolan 50 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 50 mg af tramadólhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, hringlaga og tvíkúptar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við meðalsvæsnum til svæsinna verkja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Aðlaga skal skammtinn með hliðsjón af því hversu slæmir verkir eru og hversu næmur hver og einn sjúklingur er. Velja skal lægsta skammt sem virkar til verkjastillingar.

Sólarhringsskammtur ætti ekki vera stærri en 400 mg af tramadólhýdróklóríði nema við sérstakar klínískar aðstæður.

Ráðlagt er að auka skammtinn smátt og smátt til þess að lágmarka tímabundnar aukaverkanir. Skammtur telst vera nægilegur þegar nægileg verkjastilling næst án aukaverkana eða með að minnsta kosti þolanlegum aukaverkunum á tímabilinu á milli skammta.

Eigi annað ekki við skal nota Tradolan á eftirfarandi hátt:

Fullorðnir og börn 12 ára og eldri

Venjulegur upphafsskammtur er ein 50 mg filmuhúðuð tafla á 4-6 klst. fresti (sjá kafla 5.1).

Við meðalsvæsnum verkjum skal gefa 50 mg Tradolan (1 filmuhúðuð tafla). Ef nægileg verkjastilling næst ekki á 30-60 mínútum má gefa enn eina 50 mg filmuhúðaða töflu. Við svæsnari verkjum má gefa 100 mg Tradolan (2 filmuhúðaðar töflur) sem stakan skammt.

Tradolan skal aldrei nota sem verkjastillandi lyf í lengri tíma en brýna nauðsyn ber til. Ef eðli og alvarleiki undirliggjandi sjúkdóms krefst langvarandi verkjastillingar með Tradolan, skal íhuga vandlega, með reglulegu millibili (það er að segja með því að gera hlé á meðferðinni), þörfina fyrir áframhaldandi meðferð.

Börn

Ekki er mælt með notkun Tradolan fyrir börn yngri en 12 ára.

Aldraðir sjúklingar

Skammtaaðlögun er yfirleitt ekki nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum allt að 75 ára nema skert lifrar- eða nýrnastarfsemi sé klínískt greinileg. Hjá sjúklingum sem eru eldri en 75 ára getur brotthvarf verið hægara. Því skal vandlega íhuga að lengja tímabil milli skammta með tilliti til þarfa sjúklingsins.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi/í himnuskilun og með skerta lifrarstarfsemi

Brotthvarf tramadóls seinkar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og/eða skerta lifrarstarfsemi. Hjá þeim sjúklingum skal íhuga að lengja tímann á milli skammta með tilliti til þarfa sjúklingsins. Tradolan er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Tradolan töflur á að gleypa í heilu lagi með miklum vökva og þær má ekki tyggja. Tramadol má taka óháð máltíðum.

Markmið meðferðar og meðferðarrof

Áður en meðferð með Tradolani 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

Frábendingar fyrir notkun Tradolan eru:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- bráð eitrun vegna áfengis, svefnlyfja, verkjalyfja, ópíóíða eða geðlyfja.
- meðferð með MAO-hemlum eða innan tveggja vikna eftir að meðferð með MAO-hemlum er hætt (sjá kafla 4.5).
- flogaveiki, sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á með meðferð
- meðferð við ávanbindingu ávana- og fíkniefna.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Því aðeins má nota Tradolan handa sjúklingum sem eru háðir ópíóíðum, með höfuðáverka, í losti, með skerta meðvitund af óþekktum orsökum, með raskanir í öndunarstöð heilans eða öndunartruflanir og með hækkaðan **innankúpuþrýsting**, að fyllstu varúðar sé gætt.

Ef meðferð með tramadóli er hætt skal minnka skammta í þrepum til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni, sérstaklega eftir langtímanotkun.

Gæta skal varúðar við gjöf Tradolan hjá þeim sjúklingum sem eru með ofnæmi fyrir ópíóíðum.

Gæta á varúðar þegar Tradolan er gefið sjúklingum með raskanir í öndunarstöð heilans eða öndunarbælingu eða við samhliða meðferð með róandi efnum (sjá kafla 4.5) eða þegar farið er yfir ráðlagðan skammt (sjá kafla 4.9), þar sem ekki er hægt að útiloka hættu á öndunarbælingu í þeim tilvikum.

Svefntengdar öndunartruflanir

Ópíóíðar geta valdið svefntengdum öndunartruflunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (central sleep apnea (CSA)) og svefntengdum súrefnisskort (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.

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.

Greint hefur verið frá krömpum hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með tramadól innan ráðlagðs skammtabils. Áhættan getur aukist ef skammtur tramadóls fer yfir ráðlagðan hámarksskammt á sólarhring (400 mg). Tramadól getur einnig aukið hættu á krömpum hjá sjúklingum sem nota önnur lyf sem lækka krampaþröskuldinn (sjá kafla 4.5 og 4.8). Sjúklingar með flogaveiki eða tilhneigingu til krampfloga á ekki að meðhöndla með tramadól nema brýna nauðsyn beri til.

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

Þol, líkamleg og andleg ávanabinding og ópíóíðafíkn getur myndast við endurtekna gjöf ópíóíða eins og Tradolans. Endurtekin notkun Tradolans kann að valda ópíóíðafíkn Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á þróun ópíóíðafíknar. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun á Tradolani getur valdið ofskömmtum 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 Tradolani 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.

Tradolan kemur ekki í stað ópíóíða hjá sjúklingum sem eru háðir slíkum lyfjum. Þó að tramadól sé ópíóíðviðtakaörvi getur það ekki komið í veg fyrir fráhvarfseinkenni morfíns.

CYP2D6 umbrot

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 kynstofnsins. Ef þessi umbrot eru hins vegar mjög hröð er hættu á aukaverkunum vegna ópíóíðeitrunar, jafnvel við venjulega skammta.

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

<u>Kynstofn</u>	<u>Algengi %</u>
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%

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 óþíóíðeitrunar, þar með talið bælingu á öndun.

Börn með skerta öndunarfarastarfsemi

Tramadól er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum sem mögulega eru með skerta öndunarfarastarfsemi, þar með talið taugavöðvakvilla, alvarlega hjarta- eða öndunarfarasjúkdóma, sýkingar í lungum eða efri öndunarvegi, fjölaverka eða sem hafa gengist undir stórar aðgerðir. Þessir þættir geta gert einkenni óþíóíðaeitrunina verri.

Áhætta við samhliðanotkun róandi lyfja eins og benzódíazepína eða annarra skyldra lyfja
Samhliðanotkun á Tradolan og róandi lyfja eins og benzódíazepína eða annarra skyldra lyfja getur leitt til djúprar slævingar, öndunarbælingar, dás og dauða. Vegna þessarar áhættu á samhliðanotkun með róandi lyfjum því eingöngu að nota hjá sjúklingum sem ekki hafa aðra meðferðarkosti. Ef ákveðið er að ávísa Tradolan samhliða róandi lyfjum skal nota lægsta mögulega virka skammt og halda meðferðarlengd í lágmarki. Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. einkenna öndunarbælingar og slævingar. Í ljósi þessa er sterklega mælt með að sjúklingar og umönnunaraðilar þeirra séu meðvitaðir um og fylgist vel með þessum einkennum (sjá kafla 4.5).

Serótónínheilkenni

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

Ráðlagt er að vakta sjúklinginn náið, 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 serótónvirkum lyfjunum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tradolan má ekki nota samhliða MAO-hemlum (sjá kafla 4.3).

Fram hafa komið lífshættulegar milliverkanir á miðtaugakerfið sem og á virkni öndunarfæra og blóðrásarkerfis, hjá sjúklingum sem notuðu óþíóíðann pethidín innan 14 daga frá töku MAO-hemils. Ekki er hægt að útiloka sams konar milliverkanir við MAO-hemla meðan á meðferð með Tradolan stendur.

Samtímis notkun Tradolan og annarra lyfja sem einnig verka hemjandi á miðtaugakerfið, þ.á.m. áfengi, getur aukið hemjandi áhrif á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8). Notkun Tradolans samhliða gabapentínóíðum (gabapentín og pregabalín) gæti valdið öndunarbælingu, lágbíðing, verulegri slævingu, dái eða dauða.

Róandi lyf eins og benzodíazepín og önnur skyld lyf

Samhliðanotkun ópíóíða og róandi lyfja svo sem benzodíazepína eða skyldra lyfja eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna samverkandi slævandi áhrifa á miðtaugakerfið. Við samhliðanotkun skal því takmarka skammta og lengd meðferðar (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður lyfjahvarfarannsóknna hafa hingað til sýnt að það er ósennilegt að fram komi klínískt mikilvægar milliverkanir við samtímis eða fyrri notkun cimetidins (ensímhemill). Samtímis eða fyrri notkun carbamazepins (ensímörvi) getur dregið úr verkjastillandi áhrifum og stýtt verkunartímann.

Ekki er ráðlagt að gefa samhliða lyf sem bæði hafa örvandi og hemlandi áhrif (t.d. búprenorfín, nalbúfín, pentazocín) og tramadól þar sem verkjastillandi áhrif hreins örva getur fræðilega minnkað við þær aðstæður.

Tramadól getur valdið krömpum og aukið hættu á að sértækir serotonin endurupptökuhemlar (SSRI), serotonin-noradrenalín endurupptökuhemlar (SNRI), þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf og önnur lyf sem lækka krampaþröskuldinn (svo sem búprópíon, mirtazapín, tetrahyðrókannabínól) valdi krömpum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

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

Sýna skal varúð við samhliðameðferð með tramadóli og kúmarínafleiðum (t.d. warfarín) vegna tilkynnta tilvika af hækkuðu INR með meiri blæðingum og flekkblæðingum í húð hjá sumum sjúklingum.

Önnur lyf sem hamla CYP3A4 ensíminu, eins og ketoconazol og erytromycin, geta hugsanlega hamlað umbrotum tramadóls (N-metýlsvipting) og líklega einnig umbrotum virka O-metýlsvipta umbrotsefnisins. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar hefur ekki verið rannsakað (sjá kafla 5.2).

Ópíóíðaverkun tramadólhýdróklóríðs er háð virkjun með umbroti fyrir tilstilli CYP2D6. Lyf sem hamla CYP2D6 geta minnkað verkun tramadólhýdróklóríðs (sjá kafla 5.2).

Í takmörkuðum fjölda rannsókna hefur notkun uppsölulyfsins ondansetrón, sem er 5-HT₃-örvi, fyrir eða eftir skurðaðgerð, aukið þörfina fyrir tramadóli hjá sjúklingum með verki eftir skurðaðgerð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í dýrarannsknum á tramadóli, þar sem notaðir voru mjög stórir skammtar, komu fram áhrif á þroska líffæra, beinmyndun og dauðsföll hjá nýfæddum. Tramadól fer yfir fylgju. Þekking á öryggi við notkun tramadóls á meðgöngu er takmörkuð og því á ekki að nota tramadól á meðgöngu.

Notkun tramadóls fyrir fæðingu og meðan á henni stendur hefur ekki áhrif á hríðir. Lyfið getur valdið breytingum á öndunarhraða hjá nýburum. Breytingarnar hafa yfirleitt ekki klíniska þýðingu. Langavarandi notkun á meðgöngu getur valdið fráhvarfseinkennum hjá nýburum.

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins bendir ekki til þess að tramadól hafi áhrif á frjósemi. Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt að tramadól hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lyfið er merkt rauðum aðvörunarþríhyrningi.

Tradolan hefur veruleg áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Jafnvel við rétta notkun getur Tradolan valdið svefnhöfða og sundli og dregið úr viðbragðsflýti þannig að hæfni til aksturs og notkunar véla er skert. Þetta á einkum við þegar samtímis eru notuð alkóhól og önnur geðvirk efni.

Vara skal sjúklinga sem taka Tradolan við akstri og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem greint er frá eru ógleði og sundl, sem kom fyrir hjá yfir 10% sjúklinga.

Tíðniflokkar er skilgreindir á eftirfarandi hátt

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 ($< 1/10.000$)
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi upplýsingum)

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (t.d. mæði, berkjukrampi, hvæsandi öndun, ofnæmisbjúgur) og ofnæmislost.

Efnaskipti og næring

Mjög sjaldgæfar: Breytt matarlyst
Tíðni ekki þekkt: Blóðsykurslækkun

Geðræn vandamál

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

Eftir notkun tramadóls geta komið fram ýmsar sálrænar aukaverkanir sem eru breytilegar milli einstaklinga hvað varðar eðli og alvarleika (háð persónuleika og meðferðarlengd). Um getur verið að ræða skapbreytingar (yfirleitt vellíðan, stundum vanlíðan), þunglyndi, breytt athafnasemi (yfirleitt minnkuð, stundum aukin) og breytingar á skilvitlegri hæfni og skynjun (t.d. atferli við ákvarðanatöku og trufluð eftirtekt). Ávanabinding getur komið fyrir.

Þegar meðferð er hætt geta einnig komið fram fráhrarfseinkenni sem líkjast þeim einkennum sem koma fram eftir að meðferð með ópíóíðefnum hefur verið hætt: Æsingur, kvíði, taugaveiklun, svefnleysi, ofhreyfni, skjálfti og einkenni frá meltingarvegi. Önnur einkenni sem örsjaldan koma fyrir þegar meðferð með tramadóli er hætt eru: Ofsahræðsla, mikill kvíði, ofskynjanir, náladofi, suð fyrir eyrum og óvenjuleg miðtaugakerfiseinkenni (svo sem rugl, ranghugmyndir, afsjálfgun (depersonalisation), skert raunveruleikaskyn, vænisýki).

Taugakerfi

Mjög algengar:	Sundl
Algengar:	Höfuðverkur, sljóleiki
Mjög sjaldgæfar:	Talörðugleikar, náladofi, skjálfti, flogakrampar, ósjálfráðar vöðvahreyfingar, truflun á samhæfingu, yfirlið
Koma örsjaldan fyrir:	Svimi
Tíðni ekki þekkt:	Serótónínheilkenni

Flogakrampar koma aðallega fyrir eftir gjöf stórra skammta af tramadóli eða eftir samhliða meðferð með lyfjum sem lækka krampaþröskuldinn (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Augu

Mjög sjaldgæfar:	Ljósopsþrenging, ljósopsstækkun, þokusýn
------------------	--

Hjarta

Sjaldgæfar:	Truflanir í hjarta- og æðakerfi (hjartsláttarónot, hraðsláttur). Þessar aukaverkanir koma einkum fram þegar lyfið er gefið í bláæð og hjá sjúklingum sem eru undir líkamlegu álagi.
Mjög sjaldgæfar:	Hægsláttur

Æðar

Sjaldgæfar:	Áhrif á stjórn hjarta og æða (réttstöðulágþrýstingur, blóðrásarbilun). Þessar aukaverkanir koma einkum fram þegar lyfið er gefið í bláæð og hjá sjúklingum sem eru undir líkamlegu álagi.
Mjög sjaldgæfar:	Háþrýstingur
Koma örsjaldan fyrir:	Roði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar:	Öndunarbæling, mæði Ef notaðir eru skammtar af lyfinu verulega umfram það sem ráðlagt er og samtímis eru notuð önnur lyf sem hafa bælandi verkun á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.5), getur komið fram öndunarbæling.
Tíðni ekki þekkt:	Hiksti

Greint hefur verið frá versnun astma en ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamhengi.

Meltingarfæri

Mjög algengar:	Ógleði
Algengar:	Uppköst, hægðatregða, munnþurrkur
Sjaldgæfar:	Sjúklingur kúgast, meltingarþægindi (uppbemba og þaninn kviður), niðurgangur

Lifur og gall

Í einstökum tilvikum hefur sést aukning lifrarensíma í samhengi við notkun tramadóls.

Húð og undirhúð

Algengar:	Aukin svitamyndun
-----------	-------------------

Sjaldgæfar: Viðbrögð í húð (t.d. kláði, útbrot, ofsakláði)
Koma örsjaldan fyrir: Eitrunardrep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Vöðvamáttleysi

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar: Þvaglátaraskanir (þvaglátstregða (dysuria) og ónóg tæming blöðru).
Tíðni ekki þekkt: Blóðnatríumlækkun

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Þreyta

Ávanabinding

Endurtekin notkun Tradolans 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 af völdum tramadóls má yfirleitt vænta svipaðra einkenna og við eitrun af völdum annarra verkjalyfja sem verka á miðtaugakerfið (óþíóíðar). Einkum er um að ræða ljósopsþrengingu, uppköst, blóðrásarbilun, meðvitundarraskanir allt upp í dá, krampa og öndunarbælingu allt upp í öndunarlömun. Einnig hefur verið greint frá serótónínheilkenni.

Meðferð

Almennar reglur um skyndihjálp gilda: Halda skal öndunarvegum opnum (ásvelging [aspiration]), eftir einkennum skal viðhalda öndun og blóðrás. Naloxón er mótefni gegn öndunarbælingu. Í dýrarannsóknnum hafði naloxón engin áhrif á krampa. Í slíkum tilvikum á að gefa diazepam í bláæð.

Ef eiturvekun kemur fram vegna lyfjaforma til inntöku er magatæming með lyfjakolum eða magaskolun ráðlögð innan 2 klst. frá inntöku tramadóls. Magatæming á síðari stigum gæti komið að gagni ef um er að ræða eiturvekun vegna óvenju mikils magns eða lyfjaforma með forðaverkun.

Útskilnaður tramadóls úr sermi við blóðskilun eða blóðsíun er í lágmarki. Því er ekki ráðlagt að beita blóðskilun eða blóðsíun við bráðri tramadóleitrun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Tramadól er verkjastillandi lyf af flokki ópíóíða og hefur áhrif á miðtaugakerfið. Lyfið er ósértækur, hreinn μ -, δ - og κ -ópíóíðviðtakaörvi með meiri sækni í μ -viðtaka. Önnur verkun, sem stuðlar að verkjastillandi áhrifum, er hömlun á endurupptöku noradrenalíns í taugar og aukin losun serotoninins.

Lyfhrif

Tramadól hefur hóstastillandi verkun. Samanborið við hefðbundna ópíóíða veldur tramadól hugsanlega færri aukaverkunum, svo sem öndunarslævingu og hægðatregðu sem eru einkennandi fyrir ópíóíða. Áhrif á hjarta- og æðakerfi eru tiltölulega lítil. Verkun tramadóls er 1/10 til 1/6 af verkun morfíns.

Börn

Áhrif gjafar tramadóls um meltingarveg eða utan meltingarvegar hafa verið rannsökuð í klínískum rannsóknum hjá yfir 2.000 börnum á aldrinum frá nýfæddum til 17 ára. Í rannsóknunum voru könnuð áhrif samkvæmt ábendingu um meðferð á verkjum eftir skurðaðgerð (einkum á kvið), eftir tanndrátt, vegna beinbrota, bruna eða áverka en einnig vegna annars sársaukafulls ástands sem var líklegt til að kalla á verkjameðferð í a.m.k. 7 daga.

Fram kom að stakur skammtur uppá allt að 2 mg/kg af tramadóli eða fjölskammtar uppá allt að 8 mg/kg á dag (eða 400 mg á dag að hámarki) sýndu betri verkun samanborið við lyfleysu og betri eða jafngóða verkun og parasetamól, nalbúfín, petidín eða lágskammta morfín. Rannsóknirnar staðfestu verkun tramadóls. Öryggi tramadóls var svipað hjá fullorðnum og börnum eldri en 1 árs (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Um það bil 90% af tramadóli frásogast eftir inntöku. Meðalnýting (absolute bioavailability) er um 70% vegna lítills umbrots við fyrstu umferð um lifur (hámark 30%) og hún er óháð samhliða fæðuneyslu.

Dreifing

Tramadól hefur mikla vefjasækni ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Plasmapróteinbinding er um 20%. Tramadól fer bæði yfir blóð-heilaþröskuld og fylgju. Tramadól og umbrotsefni þess, O-desmetýlafleiða, skiljast út í brjóstamjólk (0,1% og 0,02% af gefnum skammti, talið í sömu röð).

Umbrot

Hjá mönnum umbrotnar tramadól aðallega með N- og O-metýlsviptingu svo og með samtengingu O-metýlsviptu efnanna við glúkúrónsýru. Einungis O-desmetýltramadól er lyfjafræðilega virkt. Mikill einstaklingsbundinn munur er á magni annarra umbrotsefna. Hingað til hafa fundist 11 umbrotsefni í þvagi. Niðurstöður úr dýratilraunum hafa sýnt að O-desmetýltramadól er 2-4 sinnum öflugra en móðurefnið.

Hömlun á öðru eða báðum isoensímum CYP3A4 (t.d. sveppalyf með azól-hópi, erýtrómýcín, ritonavír) og/eða CYP2D6 (t.d. flúoextín, paroxetín, quinidín), sem koma að umbrotum tramadóls, getur hugsanlega haft áhrif á plasmabéttni tramadóls eða virkra umbrotsefna þess (sjá kafla 4.5). Það sama á við um ensímverkjandi efni (t.d. rifampicin, phenytoín).

Brotthvarf

Tramadól og umbrotsefni þess skiljast nánast að fullu út um nýru. Uppsafnaður útskilnaður með þvagi nemur 90% af heildargeislavirkni gefins skammts. Helmingunartími endanlegs brotthvarfs ($t_{1/2\beta}$) tramadóls er 6 klst. Óháð leið lyfjagjafar en getur verið 1,4-falt lengri hjá

sjúklingum sem eru eldri en 75 ára. Helmingunartími fyrir O-desmetýltramadól er um það bil sá sami og fyrir tramadól (7,9 klst.).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf tramadóls eru línuleg innan skammtabils lækningaskammta. Sambandið á milli sermisþéttni og verkjastillandi verkunar er háð skömmtum en er mjög breytilegt í einstökum tilvikum. Sermisþéttni á bilinu 100 til 300 ng/ml gefur vanalega verkun.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Við skerta lifrar- og nýrnastarfsemi getur verið að helmingunartíminn lengist. Hjá sjúklingum með skorpulifur er helmingunartími brotthvarfs $13,3 \pm 4,9$ klst. (tramadól) og $18,5 \pm 9,4$ klst. (O-desmetýltramadól). Í öfgakenndu tilviki mældist helmingunartíminn 22,3 klst. og 36 klst., talið í sömu röð. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 5 ml/mín.) voru gildin $11 \pm 3,2$ klst. og $16,9 \pm 3$ klst. í þeirri röð sem áður var getið. Í öfgakenndu tilviki 19,5 klst. og 43,2 klst.

Börn

Lyfjahvörf tramadóls og O-desmetýltramadóls eftir stakan skammt og endurtekna skammta til inntöku hjá einstaklingum 1 árs til 16 ára voru almennt svipuð og hjá fullorðnum þegar að skammtar voru stilltir að líkamsþyngd, en með meiri breytileika milli einstaklinga hjá börnum 8 ára og yngri.

Lyfjahvörf tramadóls og O-desmetýltramadóls hafa verið rannsökuð hjá börnum yngri en 1 árs en hafa ekki verið greind að fullu. Upplýsingar úr rannsóknum sem ná einnig yfir þennan aldurshóp gefa til kynna að tíðni O-desmetýltramadól myndunar fyrir tilstilli CYP2D6 eykst samfelld í nýburum og talið er að CYP2D6 starfsemi nái fullorðinsgildum um 1 árs aldur. Þar að auki getur óþroskað glúcúroníð kerfi og óþroskuð nýrnastarfsemi leitt til hægara brotthvarfis og uppsöfnunar O-desmetýltramadóls hjá börnum undir 1 árs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Við endurtekna gjöf tramadóls til inntöku og með inndælingu hjá rottum og kanínum í 6-26 vikur og gjöf til 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 þoldu inntöku skammta sem námu 20 mg/kg líkamsþyngdar og hundar þoldu inntöku skammta sem námu 10 mg/kg líkamsþyngdar og 20 mg/kg líkamsþyngdar í endaþarm, án nokkurra aukaverkana.

Hjá rottum ollu tramadólskammtar yfir 50 mg/kg/sólarhring eitúraðhrifum hjá mæðrum og juku dánartíðni nýfæddra unga. Hjá afkvæmum sást seinkun í formi truflana á beinmyndun og seinkaðrar opnunar leggangna og augna.

Engin áhrif sáust á frjósemi karl- og kvendýra. Hjá kanínum varð eiturveikun á móðurdýr frá 125 mg/kg og stærri skömmtum og vanskapanir á beinagrind unga.

Í sumum *in vitro* prófunum komu fram merki um stökkbreytingar. *In vivo* rannsóknir sýndu engin slík áhrif. Á grundvelli fyrirliggjandi þekkingar er hægt að flokka tramadól sem efni sem ekki veldur stökkbreytingum.

Rannsóknir á hugsanlegri æxlismyndun af völdum tramadólhýdróklóríðs voru gerðar á rottum og músum. Rannsóknin á rottum sýndi engin merki um lyfjatengda aukningu á tíðni æxla. Í rannsóknum á músum komu lifrarfrumukirtilæxli oftast fram hjá karldýrum (skammtaháð, ómarktæk aukning frá 15 mg/kg og þar yfir) og lungnaæxli jukust hjá kvendýrum í öllum skömmtum (marktækt en ekki skammtaháð).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Krosskaramellósanatríum
Örkristallaður sellulósi
Póvídón
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Makrógól 6000
Hýprómellósi 5
Talkúm
Títantvíoxíð
Pólýakrílatdreifa 30%

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning úr PVC/álpappír
20 stk., 100 stk., 250 stk.
Plastglas úr pólýetýleni: 200 stk.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1,
8502 Lannach,
Austurríki.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

960128 (IS)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. september 1997.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. nóvember 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. apríl 2025.