

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tramadol Actavis 50 mg hylki, hörð.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur virka efnið tramadólhýdróklóríð, 50 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hart.

Hörð gelatínhylki 14,3 mm að lengd með grænu loki áletruð „C“ og gulum botni áletruð „TK“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðalsvæsnir til miklir verkir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammta skal ákveða út frá því hve slæmir verkirnir eru og næmi sjúklings. Almennst skal velja lágsta virka skammtinn til verkjastillingar.

Eigi annað ekki við skal nota Tramadol Actavis hylki á eftirfarandi hátt:

Fullorðnir og börn 12 ára og eldri

Bráðir verkir: 50-100 mg upphafsskammtur eftir því hve verkurinn er mikill.

Síðan má gefa 50 eða 100 mg eftir fjórar til sex klukkustundir. Lengd meðferðar skal fara eftir klínískri þörf. Hámarksdagsskammtur er 400 mg og á ekki að auka hann nema við sérstakar klínískar aðstæður.

Langvarandi verkir: Mælt er með 50 mg byrjunarskammti og að skammturinn sé síðan stilltur eftir því hve verkirnir eru slæmir. Eftir upphafsskammtinn má gefa 50-100 mg á fjögurra til sex klukkustunda fresti ef þörf krefur. Þessir skammtar eru til viðmiðunar. Ætíð skal velja lágsta skammt sem skilar viðunandi árangri. Hámarksdagsskammtur er 400 mg og á ekki að auka hann nema við sérstakar klínískar aðstæður. Ef nauðsynlegt reynist að meðhöndla sjúkling til lengri tíma á að endurmeta reglulega þörf á áframhaldandi meðferð þar sem fráhrarfseinkenni og fíkn hafa komið fyrir (sjá kafla 4.4).

Hylkin skulu gleypst í heilu lagi með nægum vökva, hvorki á að skipta þeim né tyggja.

Taka má lyfið hvort heldur sem er með mat eða ekki.

Lyfið skal ekki undir neinum kringumstæðum nota lengur en nauðsynlegt er. Ef sjúkdómurinn er þess eðlis og það slæmur að þörf er á langvarandi verkjameðferð með Tramadol Actavis hylkjum, á að fylgjast nákvæmlega og reglulega með meðferðinni (gera hlé á meðferðinni ef þarf) til að sjá hvort og að hve miklu leyti frekari meðferð er nauðsynleg.

Skammtar

Börn:

Tramadol Actavis hylki eru ekki ætluð börnum yngri en 12 ára.

Aldraðir

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

Skert nýrna starfsemi/skilun og skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi tefst brotthvarf tramadól. Íhuga skal vandlega að lengja tímabil á milli skammta hjá þessum sjúklingum í samræmi við þarfir þeirra.

Nota skal venjulegan upphafsskammt. Ef kreatínínúthreinsun er <30 ml/mín. skal auka tímenn á milli skammta í 12 klukkustundir. Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <10 ml/mín.) tramadól. Þar sem að úthreinsun tramadól með blóðskilun eða blóðsíun er mjög hæg er yfirleitt ekki þörf á lyfjagjöf til að viðhalda verkjastillingu eftir skilunarmedferðina.

Sé lifrarstarfsemi alvarlega skert skal auka tímenn á milli skammta í 12 klukkustundir og minnka skammtinn ef þörf krefur.

Markmið meðferðar og meðferðarrof

Áður en meðferð með Tramadol Actavis 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).

Lyfjagjöf

Til inntöku

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Tramadol Actavis:

- þegar um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1,
- við bráða eitrun vegna alkóhóls, svefnlyfja, verkjalyfja, ópíóíða eða annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið,
- ef sjúklingur tekur MAO-hemla eða ef ekki eru liðnar 2 vikur síðan töku þeirra var hætt (sjá kafla 4.5),
- hjá sjúklingum með flogaveiki sem ekki hefur náðst stjórn á með meðferð,
- til að venja af notkun ávana- og fíkniefna.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta ber ítrustu varúðar við meðhöndlun ópíóíðaháðra sjúklinga, sjúklinga sem hlotið hafa höfuðáverka, sjúklinga í losti, sjúklinga með skerta meðvitund án þekktrar ástæðu, sjúklinga með sköðduð öndunarfæri og/eða skerta öndun og þeirra sjúklinga sem hafa aukinn þrýsting innan höfuðkúpu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem næmir eru fyrir ópíóíðum.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í hættu á öndunarbælingu eða sem nota lyf sem geta valdið öndunarbælingu (sjá kafla 4.5) eða ef notaðir eru mun stærri skammtar en þeir sem mælt er með (sjá kafla 4.9).

Áhætta vegna samhliðanotkunar bensódíazepínlyfja eða skyldra lyfja

Samhliðanotkun Tramadol Actavis og róandi lyfja svo sem benzódíazepína eða skyldra lyfja getur leitt til slævingar, öndunarbælingar, dás og dauða. Vegna þessarar áhættu skal einungis ávísa þessum róandi lyfjum samhliða fyrir sjúklinga þar sem engin önnur meðferð er möguleg. Ef ákeðið er að ávísa Tramadol Actavis ásamt róandi lyfjum skal nota lægsta virka skammt og skal meðferðarlengd vera eins stutt og hægt er.

Fylgjast skal náið með ummerkjum og einkennum öndunarbælingar og slævingar hjá sjúklingunum. Eindregið er mælt með að upplýsa sjúklinga og aðstandendur þeirra um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).

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.

Alflog

Greint hefur verið frá krömpum eftir töku lækningaskammta og hættan gæti aukist ef teknir eru stærri skammtar en venjulegur hámarksdagsskammtur (400 mg). Hætta á krömpum gæti aukist hjá sjúklingum sem taka tramadol samhliða lyfjum sem lækka krampaþröskuld (sjá kafla 4.5). Sjúklinga með sögu um flogaveiki eða tilhneigingu til að fá krampaköst á því aðeins að meðhöndla með tramadólí ef brýn nauðsyn krefur.

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 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.

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 Actavis. Endurtekin notkun á Tramadol Actavis kann að valda ópíóíðafíkn Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á þróun ópíóíðafíknar. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun á Tramadol Actavis 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 Actavis 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 benzódíazepínium). Íhuga skal samráð við sérfræðing í fíknisjúkdómum þegar um er að ræða sjúklinga með einkenni ópíóíðafíknar.

Fráhvarfseinkenni

Ef sjúklingur þarfnast ekki frekari meðferðar með tramadólí kann að vera ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni.

Tramadol Actavis er ekki hentugt til meðferðar ópíóíðaháðra sjúklinga. Þó að lyfið sé ópíóíði dregur það ekki úr fráhvarfseinkennum morfíns.

Höfuðverkur vegna lyfjanotkunar (Medication-overuse headache (MOH))

Við langvarandi (> 3 mánuði) notkun verkjalyfja, sem notuð eru annan hvern dag eða oft, getur komið fram höfuðverkur eða hann versnað. Höfuðverk sem stafar af ofnotkun verkjalyfja (MOH (medication-overuse headache) - höfuðverkur vegna lyfjaofnotkunar) á ekki að meðhöndla með skammtaaukningu. Í slíkum tilfellum á að hætta notkun verkjalyfja í samráði við lækinn.

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 kynstofsins. Ef þessi umbrot eru hins vegar mjög hröð er hætta 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 umbrota hjá mismunandi kynstofnum er tekið saman hér fyrir neðan:

Kynstofn	Algengi %
Afríkubúar/Epíópar	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 uppþátarmeðferðar 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 mögulega eru með skerta öndunarfærastarfsemi, þar með talið taugavöðvakvilla, alvarlega hjarta- eða öndunarfærastarfjúkdóma, sýkingar í lungum eða efri öndunarvegi, fjöláverka eða sem hafa gengist undir stórar aðgerðir. Þessir þættir geta gert einkenni ópíóíðaeitrunarinnar verri.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Greint hefur verið frá lífshættulegum milliverkunum á miðtaugakerfið sem og á virkni öndunarfæra og blóðrásarkerfis hjá sjúklingum sem notuðu ópíóðinn petidín innan 14 daga frá töku MAO-hemils. Ekki er hægt að útiloka samskonar milliverkanir MAO-hemla og tramadóls.

Samhliðanotkun tramadóls og lyfja sem einnig verka á miðtaugakerfið, þ.á m. áfengi getur aukið áhrif á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8).

Samhliðanotkun tramadóls og róandi lyfja svo sem benzodíazepína eða skyldra lyfja eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna aukinnar miðtaugakerfisbælingar. Takmarka skal skammta og meðferðarlengd samhliðanotkunar (sjá kafla 4.4).

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

Niðurstöður lyfjahvarfarannsóknna hafa hingað til sýnt, að ekki þarf að búast við klínískt mikilvægum milliverkunum við samhliða eða fyrri notkun címetidíns (ensímhemill). Samhliða eða fyrri notkun karbamazepíns (ensímvirkjir) getur dregið úr verkjastillandi áhrifum og stýtt verkunartímann.

Ekki er ráðlegt að nota tramadól samhliða lyfjum sem hafa blandaða örvandi/hamlandi (agonist/antagonist) verkun (t.d. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) þar sem fræðilega séð geta verkjastillandi áhrif tramadóls í slíkum tilvikum minnkað.

Tramadól getur valdið krömpum og aukið hættu á að sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI's), serótónín-norepinefrín-endurupptökuhemlar (SNRI), þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf og önnur lyf sem lækka krampaþröskuldinn (s.s. búprópín, mirtazapín, tetrahydrócannabinól), valdi krömpum.

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

Gæta skal varúðar við samhliðanotkun tramadóls og kúmarínafleiða (t.d. warfarins) vegna þess að greint hefur verið frá lengri INR (international normalised ratio) og húðblæðingum (ecchymoses) hjá nokkrum sjúklingum.

Önnur virk efni sem hamla CYP3A4 ensíminu, eins og ketókonazól og erytrómýsín geta hamlað umbrotum tramadóls (N-metýlsvipting) og líklega einnig umbrotum virka O-metýlsvipta umbrotsefnisins. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar hefur ekki verið rannsakað (sjá kafla 4.8).

Í nokkrum rannsóknum hefur komið fram aukin þörf fyrir tramadól eftir aðgerð hjá sjúklingum sem fengu 5-HT₃ hemilinn ondansetron fyrir eða eftir aðgerð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í dýrarránnsóknunum á tramadóli, þar sem notaðir hafa verið mjög stórir skammtar, hafa komið fram áhrif á þroska líffæra, beinmyndun og dauðsföll hjá nýfæddum. Ekki hafa sést nein vansköpunarvaldandi áhrif. Tramadól fer yfir fylgju. Þekking á öryggi við notkun tramadóls handa þunguðum konum er takmörkuð og því eiga þungaðar konur ekki að nota tramadól.

Tramadól, gefið fyrir fæðingu eða meðan á fæðingu stendur, hefur ekki áhrif á samdráttarhæfni legsins. Það getur valdið breytingum á tíðni andardráttar hjá nýburum en þetta skiptir yfirleitt ekki klínísku máli. Langtímanotkun lyfsins á meðgöngu getur valdið fráhrarfseinkennum hjá nýburum.

Brjóstgjöf

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 brjóstgjöf stendur, eða hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með tramadóli stendur. Almennt er ekki þörf á að hætta brjóstgjöf ef tramadól er aðeins notað einu sinni.

Frjósemi

Dýrarannsóknir og reynsla eftir markaðssetningu bendir ekki til að tramadol hafi áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Jafnvel við ráðlagða skammta geta Tramadol Actavis hylki valdið svefnhöfga og svima og dregið úr viðbragðsflýti þannig að hæfni til aksturs og notkunar véla er skert.

Þetta á einkum við þegar samtímis eru notuð önnur lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið, sérstaklega alkóhól.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eru ógleði og svimi sem koma fram hjá fleiri en 10% sjúklinga.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar á eftirfarandi hátt eftir líffærakerfum og tíðni:

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 gögnum).

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (t.d. mæði, berkjukrampar, sogkenndur andardráttur, ofsabjúgur (angioneurotic oedema)) og bráðaofnæmislost.

Efnaskipti og næring

Mjög sjaldgæfar: Breytingar á matarlyst

Tíðni ekki þekkt: Blóðsykurslækkun

Geðræn vandamál

Mjög sjaldgæfar: Ofskynjanir, rugl, svefntruflanir, óráð, kvíði og martraðir. Geðlægar aukaverkanir eru breytilegar milli einstaklinga að gerð og styrk (háð persónuleika og lengd meðferðar).

Meðal þessara aukaverkana eru skapgerðarbreytingar (venjulega kæti (elation), stundum vanlíðan), breytingar á virkni (venjulega minnkuð, stundum aukin) og breytingar á vitrænni getu og skynjunarhæfni (t.d. breytingar á hegðun m.t.t. ákvarðanatöku og aðgætni).

ÁvanabindingFíkn getur myndast.¹

Fráhvarfseinkenni sem líkjast þeim fráhvarfseinkennum sem koma fram eftir að meðferð með ópíóíðum hefur verið hætt, þ.e. æsingur, kvíði, taugaveiklun, svefnleysi, ofhreyfni, skjálfti og einkenni frá meltingarvegi. Önnur einkenni sem örsjaldan koma fyrir þegar meðferð með tramadólí er hætt eru eru: ofsahræðsla, mikill kvíði, ofskynjanir, náladofi, eyrnasuð og óvenjuleg miðtaugakerfiseinkenni (t.d. rugl, ranghugmyndir, sjálfshvarf (depersolilization), skert raunveruleikaskyn, vænisýki).

Taugakerfi

Mjög algengar: Sundl.

Algengar: Höfuðverkur, svefnþrunging.

Mjög sjaldgæfar: Náladofi, skjálfti, flogakrampar, ósjálfráðir vöðvasamdrættir, óeðlileg samhæfing, yfirlið, máltruflanir.

Flogaveikilíkir krampar komu einkum fram ef notaðir voru stórir skammtar af tramadólí eða ef tramadol var notað samtímis öðrum lyfjum sem geta lækkað krampaþröskuldinn (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tíðni ekki þekkt: Serótónínheilkenni.

Augu

Mjög sjaldgæfar: ljósopsþrenging, þokusýn, ljósopsstækkun.

Hjarta

Sjaldgæfar: Áhrif á hjarta og æðakerfið (hjartsláttarónot, hraðtaktur). 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 hjarta og æðakerfið (stöðubundinn lágþrýstingur, blóðrásarbilun). Þessar aukaverkanir koma einkum fram þegar lyfið er gefið í bláæð og hjá sjúklingum sem eru undir líkamlegu álagi.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar: Öndunarbæling, mæði.

Ef notaðir eru skammtar af lyfinu, verulega umfram það sem ráðlagt er, samtímis því að önnur lyf sem hafa bælandi verkun á miðtaugakerfið eru notuð (sjá kafla 4.5), getur öndunarbæling komið fram.

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

Tíðni ekki þekkt: Hiksti.

Meltingarfæri

Mjög algengar: Ógleði.

Algengar: Hægðatregða, munnþurrkur, uppköst.

Sjaldgæfar: Meltingaróþægindi (þrýstingstilfinning í maga, uppþemba), niðurgangur.

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt: Í einstökum tilvikum hefur sést aukning lifrarensíma í tímasamhengi við notkun tramadóls.

Húð og undirhúð

Algengar: Aukin svitamyndun.

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

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög sjaldgæfar: Máttleysi í vöðvum.

Nýru og þvægfæri

Mjög sjaldgæfar: Truflluð þvæglát (þvægtregða, þvæglátstregða, þvægteppa).

Almennar aukaverkanir

Algengar: Þreyta.

Rannsóknaniðurstöður

Mjög sjaldgæfar: Hækkaður blóðþrýstingur.

¹Ávanabinding

Endurtekin notkun Tramadol Actavis getur leitt til ávanabindingar, jafnvel við ráðlagða skammta. Hættan á ávanabindingu kann að fara eftir persónubundnum áhættuþáttum sjúklings, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (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 samkvæmt 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 (ópíóíða). 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. Magatæming með uppsölu (ef sjúklingur er með meðvitund) eða magaskolun. Aðeins er mælt með virkjuðum kolum eða magaskolun innan 2 klst frá inntöku tramadóls. Ef eitrun verður með mjög miklu magni af tramadóli eða tramadól forðatöflum, getur slík meðferð einnig komið að gagni síðar.

Mótefni gegn öndunarbælingu er naloxon. Í dýrarannsóknum hafði naloxon engin áhrif á krampa. Í slíkum tilvikum á að gefa díazepam í bláæð.

Brotthvarf tramadóls úr sermi er óverulegt við blóðskilun eða blóðsínun. Þess vegna nægir ekki blóðskilun eða blóðsínun ein og sér við meðhöndlun bráðrar eitrunar af völdum tramadóls.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Aðrir ópíóíðar, ATC flokkur: N 02 A X 02.

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 einnig stuðlar að verkjastillandi áhrifum, er hömlun á endurupptöku noradrenalíns í taugar og aukin losun serótóníns.

Verkjastillandi, róandi. Tramadól hefur hóstastillandi verkun. Gagnstætt morfíni hafa verkjastillandi skammtar af tramadóli, á víðu skammtabili, engin öndunarbælandi áhrif. Áhrif á iðrahreyfingar eru einnig minni.

Áhrif á hjarta og æðar eru óveruleg. Verkun tramadóls er 1/10 (einn tíundi) til 1/6 (einn sjötti) af verkun morfíns.

Börn

Áhrif tramadóls sem gefið var til inntöku eða framhjá meltingarvegi voru rannsökuð í klínískum rannsóknum hjá yfir 2.000 börnum 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

Yfir 90% af tramadóli frásogast eftir inntöku. Nýting (absolute bioavailability) er að meðaltali um 70% og er óháð samhliða fæðuneyslu. Munurinn á milli frásogaðs tramadóls og þess tramadóls sem er

á nýtanlegu, óumbrotnu formi skýrist að öllum líkindum af litlum umbrotum við fyrstu umferð um lifur. Eftir inntöku umbrotna í mesta lagi 30% við fyrstu umferð um lifur.

Dreifing

Tramadól hefur mikla vefjasækni ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Plasmapróteinbinding er um 20%. Hámarksþéttni í sermi er náð eftir 1-2 klst (T_{max}).

Eftir að heilbrigðir, ungir sjálfboðaliðar tóku stakan 100 mg tramadól skammt sem hylki eða töflu, var plasmastyrkur mælanlegur eftir u.þ.b. 15 til 45 mínútur, að meðaltali var C_{max} á bilinu 280 til 208 míkrog/l og T_{max} á bilinu 1,6 til 2 klst.

Tramadól fer yfir blóð-heilaþröskuld og fylgju. Mjög lítið af efninu og O-desmetýlafleiðu þess finnst í brjóstamjólki (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 glúkúronsýru. Einungis O-desmetýltramadól er lyfjafræðilega virkt. Mikill einstaklingsbundinn munur er á magni annarra umbrotsefna. Hingað til hafa fundist 11 umbrotsefni í þvagi. Dýratilraunir hafa sýnt að O-desmetýltramadól er 2-4 sinnum öflugra en móðurefnið. Helmingunartími umbrotsefnisins, $t_{1/2,\beta}$ (6 heilbrigðir sjálfboðaliðar), er um 7,9 klst. (frá 5,4 til 9,6 klst.) og næstum því sá sami og fyrir tramadól.

Hömlun á öðru eða báðum ísóensímunum CYP3A4 og CYP2D6, sem koma að umbrotum tramadóls, getur haft áhrif á plasmáþéttni tramadóls eða virks umbrotsefnis þess.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs $t_{1/2,\beta}$ er um 6 klst. og er óháður íkomuleið. Hjá sjúklingum eldri en 75 ára getur hann lengst um það bil 40%.

Tramadól og umbrotsefni þess skiljast nánast að fullu út um nýru. Uppsafnaður útskilnaður með þvagi nam 90% af heildargeislavirkni gefins skammts. Við skerta lifrar- og nýrnastarfsemi má gera ráð fyrir að helmingunartímarnir lengist lítið eitt. Hjá sjúklingum með skorpulifur hafa verið staðfestir helmingunartímar brotthvarfs $13,3 \pm 4,9$ klst. (tramadól) og $18,5 \pm 9,4$ klst. (O-desmetýltramadól).

Í jaðartilviki komu fram helmingunartímarnir 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 jaðartilviki 19,5 klst. og 43,2 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf tramadóls eru línuleg innan ráðlagðs skammtabils.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Samhengi milli sermisþéttni og verkjastillandi áhrifa er skammtaháð en getur í einstaka tilviki verið mjög frábrugðið. Verkjastilling næst yfirleitt við 100-300 ng/ml sermisþéttni.

Börn

Lyfjahlvörf tramadóls og O-desmetýltramadóls eftir stakan skammt og endurtekna skammta til inntöku hjá viðföngum 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.

Lyfjahlvörf 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 samfelt í nýburum og talið er að CYP2D6 starfsemi nái fullorðinsgildum um 1 árs aldur. Þar að auki getur óproskað glúcúroníð kerfi og óproskuð nýrnastarfsemi leitt til hægara brotthvarfis og uppsöfnunar O-desmetýltramadóls hjá börnum undir 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 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 endaparm, án nokkurra einkenna. Tramadól í skömmtum frá 50 mg/kg/sólarhring ollu eiturverkunum hjá ungafullum rottum og fleiri nýfædd afkvæmi drápust. Hjá afkvæmum kom fram seinþroski sem lýsir sér sem truflanir í beinmyndun og seinkun á opnun fæðingarvegjar og augna. Ekki komu fram nein áhrif á frjósemi karleða kvendýra í rottum.

Hjá kanínum komu fram eiturverkanir hjá ungafullum dýrum við 125 mg/kg og þar yfir, svo og stoðkerfisbreytingar hjá afkvæmum.

Í sumum *in vitro* rannsóknum komu fram merki um stökkbreytingar. *In vivo* rannsóknir sýndu engin slík áhrif. Á grundvelli fyrirbyggjandi 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. Rannsóknir á rottum sýndu 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

Innihald hylkja:

Forhleypt maísterkja
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat

Hylki:

Gelatín
Indigókarmín (E132)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek (Opacode Monogramming Ink S-1-277002 svart):

Gljálakk
Svart járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól
Ammóníumhýdoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

PVC/álþynnur:

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hylkjaglös (PE), tappi (PP) með barnalæsingu.

Þynnupakkningar (PVC/ál)

Pakkningastærðir:

Þynnupakkningar: 10, 20, 30, 50 og 100 hylki.

Hylkjaglös: 100, 200 (sjúkrahúspakkning) og 250 hylki (sjúkrahúspakkning).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/09/064/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. apríl 2010.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. ágúst 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. september 2024.