

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. Skömmun 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.

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 fráhvarfseinkennum 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 ópíötum.

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, geðræn og líkamleg fíkn geta komið fram, sérstaklega eftir langtímanotkun. Hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til misnotkunar lyfja eða lyfjaávana skal aðeins veita meðferð með Tramól-L í stuttan tíma og undir ströngu eftirliti læknis.

Þegar sjúklingur þarf ekki lengur á meðferð með tramadólum að halda kann að vera ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.

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

Varnaðarorð vegna litarefnis

Tramól-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 sjúklingur 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 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/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 uppbótarmeðferðar 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 tramadol, sem gefið er börnum eftir hálskirtlatöku og/eða nefkirtlatöku vegna kæfisvefn, geti valdið sjaldgæfum en lífshættulegum aukaverkunum. Sérstakrar varúðar skal gæta þegar tramadol er gefið börnum til verkjastillingar eftir aðgerð og skal fylgjast vel með einkennum ópíóíðeitrunar, þar með talið bælingu á öndun.

Börn með skerta öndunarfarastarfsemi

Tramadol er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum sem hugsanlega eru með skerta öndunarfarastarfsemi, þar með talið taugavöðvakvilla, alvarlega hjarta- eða öndunarfarasjúkdóma, sýkingar í lungum eða efri öndunarvegi, fjöláverka 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

Tramadol 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 Tramadol-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).

Róandi lyf eins og bensodíasepínlyf eða skyld lyf:

Samhliðanotkun ópíóíða og róandi lyfja, t.d. bensodíasepínlyfja eða skyldra lyfja, eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna samverkandi bælingar á miðtaugakerfið. Þegar þessi lyf eru notuð samhliða skal takmarka skammta og tímalengd 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 klíníská þýðingu. Samtímisgjöf eða fyrri gjöf karbamazepíns (ensímörva) getur dregið úr verkjastillandi áhrifunum og stytt verkunartíma.

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

Samhliðameðferð með tramadóli og serótónvirkum lyfjum, svo sem sértækum serótónínendurupptökuhæmlum (SSRI), serótónín-noradrenalinendurupptökuhæmlum (SNRI), MAO hæmlum (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 tramadóli 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 tramadólhýdróklóríðs er háð virkjun fyrir tilstilli CYP2D6 umbrota. Lyf sem hamla CYP2D6 geta skert verkun tramadólhýdróklóríðs.

Í takmörkuðum fjölda rannsókna jókst þörf fyrir tramadól 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 tramadóli sýndu fram á áhrif á líffæraþroska, beinmyndun og dánartíðni nýbura við mjög stóra skammta. Ekki hafa sést nein vansköpunarvaldandi áhrif. Tramadól fer yfir fylgju. Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um öryggi notkunar tramadóls á meðgöngu hjá konum. Tramadól skal því ekki nota hjá þunguðum konum.

Tramadól - gefið fyrir eða í fæðingu- hefur ekki áhrif á samdrætti í legi. Það getur valdið breytingum á öndunartíðni nýbura sem yfirleitt hafa ekki klíníská þýðingu. Langvarandi notkun 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 á 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

Reynsla eftir markaðssetningu bendir ekki til að tramadól hafi áhrif á frjósemi. Engin áhrif tramadóls á frjósemi komu fram í dýrarannsóknunum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tramadól hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Jafnvel við notkun samkvæmt ráðleggingum veldur Tramól-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, ofnæmisbjúgur (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 lyfjafráhrvarfsheilkennis, 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: Þreyta.

Rannsóknaniðurstöður

Mjög sjaldgæfar: Háþrýstingur.

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 ofskömmun með tramadóli má yfirleitt búast við einkennum sem eru svipuð og fyrir önnur verkjalyf með miðlæga verkun (óþjóni). 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 bráðaaðgerðir eiga við. Halda öndunarvegi opnum (ásvelging!) og viðhalda öndun og blóðrás samkvæmt einkennum. Mótlyf við öndunarbælingu er naloxon. Í dýrarannsóknnum 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 blóðsíun. Því hentar meðferð með blóðskilun eða blóðsíun ein sér ekki við bráðri eitrun af völdum Tramól-L.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Tramadól er verkjastillandi óþjóniðverkjalyf sem verkar á miðtaugakerfið. Það er ósértækur, hreinn örvi á mu-, delta- og kappa-óþjóniðviðtaka 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 hóstastillandi 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 brjóstamjólki 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, erýtrómýsín, rítónavír) og/eða CYP2D6 (t.d. flúóxetín, 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

Lyfjahvörf tramadóls eru línuleg við notkun ráðlagðra skammts. 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. Tramadól og umbrotsefni þess O-metýltramadól 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 kanínum 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 tramadól sem lyf sem ekki veldur stökkbreytingum.

Rannsóknir á æxlismyndandi eiginleikum tramadólhýdróklóríðs 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

Pólýakrílatdreifa 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

Pólýakrílatdreifa 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

Pólýakrílatdreifa 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

10. febrúar 2023.