

I henhold til adresseliste

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Saksbehandler:</b>
	15.05.2020	20/07189-1	Anne Cathrine Vestrheim

### **FORSLAG OM OPPFØRING AV TRAMADOL PÅ NARKOTIKALISTEN**

Statens legemiddelverk sender med dette på høring forslag om å oppføre stoffet tramadol på narkotikalistene; jf. narkotikaforskriften (forskrift av 14.februar 2013 om narkotika) § 3 jf. § 4 første ledd.

I henhold til § 4 andre ledd andre punktum kan «andre stoffer, grupper av stoffer, droger, planter og sopper oppføres dersom de har, eller antas å ha, lignende effekt som de stoffer, planter og droger som kommer inn under konvensjonene».

Tramadol anses å ha liknende effekter som stoffer som hører inn under FNs konvensjon om narkotika av 1961; [https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1961\\_en.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf) og [http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Yellow\\_List/58th\\_Edition/Yellow\\_List\\_-\\_ENG.pdf](http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Yellow_List/58th_Edition/Yellow_List_-_ENG.pdf).

Oppføring på narkotikalistene medfører at tramadol underlegges samme kontroll som allerede oppførte stoffer.

Høringsfrist: **26.juni 2020**

Hørings svar merket med vårt **saksnummer 20/07189** sendes Statens Legemiddelverk på følgende adresse: [post@legemiddelverket.no](mailto:post@legemiddelverket.no), alternativt: Statens legemiddelverk, Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo.

#### **Innledning:**

Av narkotikaforskriften § 3 fremgår det hva som regnes som narkotika:

*a) Stoffer, droger, planter og sopper som er oppført i narkotikalistene, jf. § 4*

b) Salter, stereoisomere, estere og etere av stoffer oppført på narkotikalisten, forutsatt at stoffene har, eller antas å ha, psykoaktiv effekt

c) Blandinger (flytende, i fast form eller i gassfase) med innhold som nevnt i bokstav a) eller b).

På listen oppfører Statens legemiddelverk i henhold til § 4 annet ledd første punktum «stoffer og droger som kommer inn under *Den alminnelige narkotikakonvensjon av 1961* eller *Konvensjonen om psykotrope stoffer av 21.februar 1971*». I henhold til § 4 andre ledd andre punktum kan «andre stoffer, grupper av stoffer, droger, planter og sopper oppføres dersom de har, eller antas å ha, lignende effekt som de stoffer, planter og droger som kommer inn under konvensjonene».

Ved vurderingen av oppføring i henhold til § 4 første ledd andre punktum vektlegger Legemiddelverket vilkårene for oppføring av stoffer i *FNs konvensjon om narkotika av 1961* og *FNs konvensjon om psykotrope stoffer av 1971* samt Verdens helseorganisasjons retningslinjer (*Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control*) som utdyper konvensjonenes vilkår.

### Forslag om oppføring av tramadol på narkotikalist

Statens legemiddelverk foreslår at tramadol oppføres med merknader som angitt:

Stoff INN- navn (latin)	Internasjonal regulering	Forbudt etter § 5	Unntak og spesielle bestemmelser
Tramadol			

### Om tramadol

Kjemisk navn: (1R\*,2R\*)-2-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoksyfenyl) sykloheksan-1-ol)

Tramadol inngår i flere markedsførte legemidler på det norske markedet. To av disse preparatene er kombinasjonspreparater med innhold av tramadol og paracetamol, men de fleste preparatene inneholder kun tramadol. Legemidlene på det norske markedet omfatter tabletter og kapsler til humanmedisinsk bruk og en injeksjon til veterinærmedisinsk bruk og samtlige tilhører reseptgruppe B. Veterinærpreparatet og tramadolbruk til dyr vil ikke bli ytterligere omtalt.

Legemidler med innhold av tramadol har følgende indikasjoner: behandling av moderate smerter og moderate til sterke smerter. Den angitte døgndose er 150 mg – 400 mg og i utgangspunktet er maksimal døgndose satt til 400 mg.

Tramadol er et sentraltvirkende opioidanalgetikum. Det er en ikke-selektiv ren agonist på  $\mu$ -,  $\delta$ - og  $\kappa$ - opioid-reseptorer med en høyere affinitet for  $\mu$ -reseptorer. Tramadol metaboliseres av enzymet CYP2D6 til den aktive metabolitten O-desmetyltramadol (M1).

Denne har en enda høyere affinitet for  $\mu$ -reseptorer enn tramadol. Andre mekanismer som kan medvirke til den analgetiske effekt er inhibering av gjenopptak av noradrenalin og stimulering av serotoninfrigjøring<sup>1</sup>. Stoffet har analgetiske og sedative effekter, samt en hostedempende effekt. I motsetning til morfin har analgetiske doser av tramadol over et vidt spekter ingen respirasjonsnedsettende effekt. Den gastrointestinale motilitet blir også mindre påvirket og påvirkning av det kardiovaskulære systemet er ubetydelig. Tramadols potens er rapportert å være ca. 6000 ganger svakere enn morfins potens. Grunnet konverteringen av tramadol til den aktive metabolitten M1 gjennom første passasje effekten, er effekten av tramadol ved oralt inntak større enn ved injeksjon<sup>2</sup>. Rundt 10 % av befolkningen er langsomme omdannere av tramadol til aktiv metabolitt og har derfor liten analgetisk virkning av tramadol<sup>3</sup>.

Vanlige bivirkninger som kan oppstå ved bruk av tramadol er svimmelhet, kvalme, oppkast, forstoppelse og hodepine. Det at tramadol har effekter på opioidreseptorer i tillegg til serotonin og noradrenalin, gjør at dens egenskaper gir potensial for både toleranse, psykisk og fysisk avhengighet samt seponeringssymptomer. Denne risikoen øker betydelig ved sammenhengende bruk i over syv dager<sup>4</sup>. Denne effekten på serotonin og noradrenalin medfører også ikke-typiske opioideffekter slik som hallusinasjoner og paranoia<sup>1</sup>.

I samsvar med virkningsmekanismen for opioider, viser hjernescanninger at tramadol aktiverer hjernens belønningssentre sett i sammenheng med misbruk<sup>1</sup>.

Ved bruk av tramadol i kombinasjon med alkohol eller andre legemidler med påvirkning på CNS er det økt risiko for fatale overdoser. Den siste tiden er det sett en rekke dødsfall i Europa på grunn av tramadolbruk<sup>5</sup>. I land hvor det er problemer med misbruk av tramadol er det observert en økning i overdoser grunnet tramadol i forhold til overdoser grunnet andre stoffer, slik som Iran<sup>2</sup>. WHO har en bivirkningsdatabase (VigiBase) som 131 land rapporterer til. Bivirkninger relatert til misbruk og avhengighet av tramadol ble gjennomgått i 2018 og de som forekom oftest var selvmord, død, krampeanfallet og dødsighet<sup>2</sup>. Serotonergt syndrom er et potensielt dødelig syndrom ved inntak av tramadol og gjerne i kombinasjon med legemidler som antidepressiva som forsterker serotonerg virkning eller legemidler som hindrer nedbryting av tramadol. Symptomene kan være utagering, hallusinasjoner, koma, endringer i hjerteraktiviteten og nevrologiske problemer, som dårlig koordinering. Utviklingen av fysisk avhengighet er tilsynelatende doserelatert, og en daglig dose på 800 mg medfører samme nivå av opioidavhengighet som 60 mg morfin/dag<sup>2</sup>.

I 2017 vurderte FN's kontor for Narkotika og Kriminalitet (UNODC) informasjonen de hadde på global smugling (trafficking) av tramadol og de så en jevn økning i antall beslag fra 2007 til 2015.

---

<sup>1</sup> <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325073/9789241210270-eng.pdf?ua=1> sett 29.04.2020

<sup>2</sup> <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Tramadol.pdf?ua=1> sett 29.04.2020

<sup>3</sup> <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L20.1.2.1.3> sett 29.04.2020

<sup>4</sup> [https://relis.no/Aktuelt/Arkiv/2014/Tramadol\\_et\\_problematisk\\_legemiddel\\_ved\\_langtidsbruk/](https://relis.no/Aktuelt/Arkiv/2014/Tramadol_et_problematisk_legemiddel_ved_langtidsbruk/) sett 29.04.2020

<sup>5</sup> [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11485/20193286\\_TD0319444ENN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11485/20193286_TD0319444ENN_PDF.pdf) sett 29.04.2020

**WHO's vurdering - «Critical Review» - av tramadol:**

WHOs Expert Committee on Drug Dependence, som er saksforbereder når FNs narkotikakommisjon skal vedta internasjonal regulering av et stoff eller en plante, har flere ganger vurdert tramadol for internasjonal kontroll. I både 1992, 2000, 2002, 2006 og 2014 ble det vurdert å iverksette en såkalt «critical review» av stoffet, uten at dette ble gjort. I 2017 ble det gjort en såkalt «pre-review» hvor det igjen ble anbefalt å foreta en «critical review». Denne gangen resulterte dette i en «critical review» som ble gjennomført i 2018<sup>1</sup>.

Det ble her pekt på at det var økende tendenser til misbruk av tramadol, men at i en rekke land med svært begrenset tilgang til andre opioider, var tramadol det eneste tilgjengelige legemiddelet i denne gruppen. Man fryktet at en internasjonal regulering av tramadol ville medføre at dette alternativet, som for mange land var eneste legemiddel til behandling av moderate til sterke smerter, ville bli borte<sup>2</sup>. For å ikke hindre tilgangen til tramadol for land med få andre smertestillende opioid-alternativer, ble konklusjonen fra ekspertkomiteen at en oppføring av tramadol ikke var å anbefale. Ekspertkomiteens sekretariat ble imidlertid oppfordret til å fortsette med å overvåke tramadol og samle informasjon om misbruksproblemer og medisinsk bruk, slik at en eventuell oppføring kunne vurderes på et senere tidspunkt<sup>1</sup>.

**Forekomst av tramadol i Norge**

Det er flere ganger i løpet av de siste årene gjort store beslag av tramadol i Norge. I juni 2019 ble det største beslaget av tramadol noen sinne gjort på Oslo lufthavn. Nærmere 184 000 kapsler ble avdekket. Tolletaten opplyser om en tendens med økende antall beslag og mengde tramadol<sup>6</sup>.

I politiets rapport om narkotika- og dopingstatistikk for 2019 fremgår det at det er beslaglagt rundt 880 000 enheter tramadol fordelt på rundt 200 saker<sup>7</sup>.

Kommunikasjon med Tolletaten viser at de siden 1. januar 2017 har hatt 13 større beslag (beslag med mer enn 10 000 tabletter) på til sammen rundt 1.140.000 tabletter med tramadol. For samme periode er det skrevet cirka 250 tollrapporter der det blant annet er avdekket tramadol. I flere av sakene er det også tatt beslag i andre varer som andre legemidler og narkotika. I 2018 ble det ikke gjort noen større beslag med tramadol<sup>8</sup>.

<sup>6</sup> <https://www.toll.no/no/om-tolletaten/nyheter/arkiv/2019/rekordbeslag-av-tramadol/> sett 29.04.2020

<sup>7</sup> <https://www.politiet.no/globalassets/04-aktuelt-tall-og-fakta/narkotika/narkotika-og-dopingstatistikk-kripos-2019.pdf> sett 29.04.2020

<sup>8</sup> Kommunikasjon med Tolletaten 23.04.2020

## Misbruksituasjonen i Norge og andre land i Europa

I 2017 var det rundt 70 000 overdosedødsfall i USA. Antall overdosedødsfall som skyltes andre syntetiske opioider annet metadon (fentanyl, fentanylanaloger og tramadol) økte med 45 % mellom 2016 og 2017. Tall for overdosedødsfall fra England og Wales mellom 2004 og 2017, viste at etter heroin og morfin på førsteplass kom metadon og så kom tramadol på tredjeplass over aktuelle stoffer. I Norge så man en generell økning i forskrivning av tramadol fra 2006 til 2016, og mens det ble forskrevet tramadol til 29 600 menn i 2006, ble det i 2016 forskrevet tramadol til 94 200 menn; en økning på 218 %<sup>5</sup>.

Minst 300 dødsfall med tramadol som dødsårsak ble rapportert i Europa i 2017, men det antas at det forekommer en underrapportering, både grunnet kombinasjon med andre stoffer men også at man ikke tester for tramadol i slike saker<sup>5</sup>.

## Regulering i andre land

Tramadol er per i dag ikke under internasjonal kontroll som narkotikum, men flere land har nasjonal oppføring av stoffet på narkotikalisten. I Sverige har stoffet vært klassifisert som narkotika siden 2008. Andre land som har tramadol oppført nasjonalt inkluderer Australia, Bahrain, Egypt, Iran, Jordan, Mauritius, Saudi-Arabia, Ukraina og Venezuela<sup>9</sup>.

I Danmark er stoffet ikke oppført på listen over «Euforiserende stoffer», men i 2018 ble tramadol flyttet fra utleveringsgruppe A til A54. Dette medfører at tramadol ved reseptutskrivning behandles på lik linje med legemidler som står oppført på listen over euforiserende stoffer<sup>10</sup>.

I Storbritannia ble tramadol klassifisert som Schedule C under Misuse of Drugs Act 1971<sup>11</sup> i 2014 .

I USA ble tramadol oppført i Schedule IV av The Controlled Substances Act i 2014<sup>12</sup>.

## Vurdering og konklusjon

Etter vurderingen som ble gjort i 2018 valgte WHO å ikke anbefale at tramadol skulle under internasjonal kontroll. Dette i stor grad grunnet frykten for at internasjonal kontroll ville føre til begrensninger i tilgangen til tramadol for land som har få andre opioider tilgjengelig for smertebehandling.

Dette er ikke situasjonen i Norge. Det finnes et stort utvalg av smertestillende legemidler på markedet, og en oppføring av tramadol på narkotikalisten vil ikke medføre en endring av

<sup>9</sup> [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/6\\_1\\_Update.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf) Sett 28.04.2020

<sup>10</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/ny-udleveringsstatus-for-visse-opioider-traeder-i-kraft-den-1-januar-2018/> sett 29.04.2020

<sup>11</sup> <https://www.gov.uk/government/publications/controlled-drugs-list--2/list-of-most-commonly-encountered-drugs-currently-controlled-under-the-misuse-of-drugs-legislation> sett 28.04.2020

<sup>12</sup> [https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed\\_regs/rules/2014/fr0702.htm](https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2014/fr0702.htm) Sett 29.04.2020



denne situasjonen. Det har vist seg å være stor misbruksfare forbundet med tramadol, betydelig større enn tidligere antatt, og Norge opplever i dag å bli brukt som et transittland hvor større mengder tramadol er på vei til andre land hvor de er klassifisert som narkotika.

Ved en oppføring av tramadol på narkotikalistene vil virksomheter som importerer tramadol måtte søke om narkotikasertifikater ved import (og eventuell eksport). Da dette er en praksis virksomheter med tillatelse til å håndtere narkotika allerede er vant til å forholde seg til, vil dette trolig ikke medføre større endringer eller ekstra arbeidsbelastning for dem.

Tramadol foreslås oppført på narkotikalistene med krav om narkotikasertifikat (jf. § 9 i forskrift om narkotika m.v.) ved innførsel eller utførsel av virkestoffet eller preparater inneholdende det aktuelle stoffet.

Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Anne S. Onsgård Sagabråten  
seniorrådgiver

Anne Cathrine Vestrheim  
forsker

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Vedlegg: Høringsliste