

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Tramal 100 mg svečke

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena svečka vsebuje 100 mg tramadolijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

svečka

Bela do rumenkasta vosku podobna svečka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje srednje hudih do hudih bolečin.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek zdravila je treba prilagoditi jakosti bolečine in bolnikovi individualni občutljivosti za zdravilo.

Če ni določeno drugače, odmerjamo zdravilo Tramal po naslednji shemi:

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:  
100 mg tramadolijevega klorida na 4-6 ur.

Načeloma vedno izberemo najmanjši analgetično učinkovit odmerek zdravila. Praviloma naj ne bi presegli največjega dnevnega odmerka tramadolijevega klorida, ki je 400 mg.

Otroci, starejši od 1 leta

Zaradi velikih jakosti odmerka, svečke niso primerne za otroke, mlajše od 12 let.

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom (do 75 let), ki nimajo klinično dokazanega jetrnega ali ledvičnega popuščanja, odmerka zdravila ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je lahko podaljšan čas izločanja zdravila, zato je potrebno prilagoditi presledek med odmerkoma zdravila bolnikovim potrebam.

Motnje delovanja jeter in ledvic/dializa

Pri bolnikih z motnjami delovanja jeter in/ali ledvic je izločanje tramadola upočasnjeno. Pri teh bolnikih naj se skrbno premisli o podaljšanju intervalov odmerjanja glede na njihove potrebe.

#### Način uporabe

Svečke se vstavi v rektum, najbolje po defekaciji.

#### Trajanje uporabe

Zdravila Tramal ne smemo uporabljati dlje, kot je to potrebno za zdravljenje bolečine. Kadar je zaradi narave in stopnje bolezni potrebno dolgotrajno zdravljenje bolečine s tramadolom, je potrebno redno preverjati ali bolnik še potrebuje zdravljenje s tramadolom in odmerek zdravila prilagajati bolnikovim potrebam. Zdravljenje s tramadolom lahko po potrebi tudi prekinemo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Uporaba zdravila Tramal je kontraindicirana:

- pri ljudeh z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
- pri akutni zastrupitvi z alkoholom, uspavali, analgetiki, opioidi in drugimi psihotropnimi zdravili.
- pri bolnikih, ki dobivajo zaviralce MAO ali so jih dobivali v zadnjih 14 dneh (glejte poglavje 4.5).
- pri bolnikih z nezadostno zdravljeno epilepsijo.
- pri nadomestnem zdravljenju odvisnosti od narkotikov.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi**

Zdravilo Tramal je potrebno še posebej previdno uporabljati pri bolnikih, ki so odvisni od opioidov, bolnikih s poškodbo glave, pri bolnikih v šoku, pri bolnikih z moteno zavestjo iz neznanega vzroka, pri bolnikih z motnjami v delovanju dihalnega centra ali dihanja in pri bolnikih z zvišanim znotrajlobanjskim tlakom.

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za opioide, je treba tramadol uporabljati zelo previdno.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali tramadol v priporočenih odmerkih, so se pojavile konvulzije. Nevarnost za pojav konvulzij se poveča, če bolnik zaužije odmerek tramadolijevega klorida, ki je večji od priporočenega največjega dnevnega odmerka (400 mg). Tramadol lahko zveča tudi nevarnost pojava konvulzij pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki znižujejo prag pojava konvulzij (glejte poglavje 4.5). Bolnike z epilepsijo ali tiste, ki so nagnjeni h krčem, se zdravi s tramadolom le v določenih pogojih.

Možen je razvoj odvisnosti od tramadola, čeprav zelo redko. Pri dolgotrajnem jemanju se lahko razvijejo toleranca, psihična in fizična odvisnost. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k zlorabi zdravil ali so že odvisni od njih, naj bo zdravljenje bolečine s tramadolom kratkotrajno in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Tramadol se ne uporablja kot nadomestno zdravilo pri zdravljenju odvisnosti od opioidov. Čeprav je tramadol agonist opioidnih receptorjev, ne more preprečiti razvoja simptomov po odtegnitvi morfina.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravila Tramal se ne sme uporabljati za zdravljenje bolečine pri bolniku, ki sočasno prejema zaviralce MAO (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so v zadnjih 14 dneh pred zdravljenjem z opioidom petidinom dobivali zaviralce MAO, so opazili smrtno nevaren vpliv na osrednje živčevje, na dihalne funkcije in na delovanje srca in ožilja. Enako medsebojno delovanje zaviralcev MAO in zdravila Tramal ni izključeno.

Učinki tramadola na osrednje živčevje so bolj izraženi, če bolnik za zdravljenje sočasno prejema še druge učinkovine, ki zavirajo delovanje osrednjega živčevja (vključno z alkoholom) (glejte poglavje 4.8).

Rezultati dosedanjih farmakokinetičnih raziskav kažejo, da se ob sočasnem ali predhodnem jemanju cimetidina (zavira delovanje encimov) ne pojavijo klinično pomembne interakcije. Sočasno ali predhodno jemanje karbamazepina (spodbuja delovanje encimov) lahko zmanjša analgetični učinek tramadola in skrajša čas njegovega delovanja.

Kombinacije mešanih agonistov/antagonistov (npr. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) in tramadola niso priporočljive, ker se analgetični učinek čistega agonista tramadola v takih pogojih lahko teoretično zmanjša.

Tramadol lahko povzroči pojav konvulzij. Poveča konvulzivno delovanje selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina, tricikličnih antidepresivov, nevroleptikov in drugih učinkovin, ki sicer znižujejo prag za pojav konvulzij.

V posameznih primerih se je pri sočasni uporabi tramadola in serotoninergičnih zdravil, npr. selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralcev MAO, pojavil serotoninski sindrom. Znaki serotoninskega sindroma so zmedenost, vznemirjenost, zvišana telesna temperatura, potenje, ataksija, hiperrefleksija, mišični krči in driska. Po prenehanju jemanja serotoninergičnih zdravil se bolnikovo stanje hitro izboljša. Zdravljenje serotoninskega sindroma je odvisno od vrste in resnosti simptomov.

Kadar bolnik sočasno prejema tramadol in kumarinske derivate (npr. varfarin), je potrebna posebna previdnost, saj so opisani posamezni primeri bolnikov s povišanim INR z možnostjo krvavitve in pojavom ekhimoz.

Zaviralci delovanja encima CYP3A4, kot sta npr. ketokonazol in eritromicin, lahko upočasnijo presnovo tramadola (N-demetilacijo) in njegovega aktivnega O-demetiliranega presnovka. Klinični pomen te interakcije ni znan (glejte poglavje 4.8).

V omejenem številu študij se je pokazalo, da se je po pre- ali pooperativnem dajanju antiemetika 5-HT<sub>3</sub> antagonistona ondansetrona povečala potreba po tramadolu pri bolnikih s pooperativno bolečino.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Raziskave na živalih so pokazale, da tramadol v visokih odmerkih lahko vpliva na razvoj organov, rast kosti in umrljivost mladičkov. Tramadol prehaja skozi placento. Podatkov o varnosti uporabe tramadola med nosečnostjo ni zadosti. Tramadola zato med nosečnostjo ne smemo uporabljati.

Uporaba tramadola pred porodom ali med porodom ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembe v hitrosti dihanja, ki pa niso klinično pomembne. Kronična uporaba med nosečnostjo lahko povzroči pojav odtegnitvenih simptomov pri novorojenčku.

Med dojenjem se v mleko izloči približno 0,1 % odmerka tramadola. Njegove uporabe med dojenjem ne priporočamo. Zaradi enkratnega odmerka tramadola navadno ni treba prenehati dojiti.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Četudi bolniki jemljejo tramadol v predpisanih odmerkih in ustreznih časovnih presledkih, zdravilo lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Povzroči lahko zaspanost in vrtoglavico. To velja še posebno, kadar bolniki med zdravljenjem s tramadolom uživajo še druga psihotropna zdravila ali alkohol.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Najpogostejša neželena učinka, ki se pojavljata pri več kot 1 od 10 bolnikov, sta slabost in omotica.

### Srčne bolezni

*Občasni:* palpitacije, pospešeno bitje srca. Ta neželena učinka se lahko pojavita zlasti pri intravenskem dajanju in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

*Redki:* upočasnjeno bitje srca

### Žilne bolezni

*Občasni:* vpliv na delovanje obtočil (ortostatska hipotenzija ali odpoved delovanja srca in ožilja). Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri intravenskem dajanju in pri bolnikih, ki so telesno preobremenjeni.

*Redki:* zvišan krvni tlak

### Bolezni živčevja

*Zelo pogosti:* omotica

*Pogosti:* glavobol, zaspanost

*Redki:* parestezije, tresenje, epileptični krči, nehoteno krčenje mišic, motnje v koordinaciji, sinkopa

Epileptični krči se večinoma pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke tramadola ali ob sočasnem jemanju učinkovin, ki lahko znižajo prag za pojav krčev (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

*Neznani:* motnje govora

### Presnovne in prehranske motnje

*Redki:* spremenjen apetit

### Psihiatrične motnje

*Redki:* halucinacije, zmedenost, motnje spanja, tesnoba, nočne more

Po dajanju tramadola se lahko pojavijo različni psihični neželeni učinki, katerih jakost in narava sta pri bolnikih različna (odvisno od posameznika in dolžine zdravljenja). Mednje spadajo razpoloženjske motnje (navadno vznosenost, občasno disforija), spremembe v bolnikovi aktivnosti (navadno se zmanjša, občasno pa poveča) in motnje v sposobnosti prepoznavanja in zaznavanja (npr. nesposobnost odločanja, motnje dojetja).

Med zdravljenjem se lahko razvije odvisnost.

### Očesne bolezni

*Redki:* zamegljen vid

*Neznani:* midriaza

### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Redki:* težko dihanje, zavora dihanja

Če so odmerki zdravila bistveno večji od priporočenih in dobivajo bolniki še druga zdravila, ki vplivajo na osrednje živčevje (glejte poglavje 4.5), se lahko pri bolniku pojavi zavora dihanja.

Pri astmatičnih bolnikih, ki za zdravljenje bolečine prejemajo tramadol, se lahko po posameznih poročilih astma poslabša. Zaenkrat vzročna povezanost ni dokazana.

### Bolezni prebavil

*Zelo pogosti:* slabost

*Pogosti:* bruhanje, zaprtje, suha usta

*Občasni:* siljenje k bruhanju, prebavne motnje (občutek tiščanja v trebuhu, napenjanje), driska

### Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* potenje

*Občasni*: kožne reakcije (npr. srbečica, izpuščaj, koprivnica)

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Redki*: motorična oslabeledost

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri posameznih bolnikih so se med zdravljenjem s tramadolom pojavile zvišane vrednosti jetrnih encimov.

#### Bolezni sečil

*Redki*: težave pri uriniranju (težave z odvajanjem seča, dizurija in zapora izločanja seča)

#### Bolezni imunskega sistema

*Redki*: alergijske reakcije (npr. občutek težkega dihanja, krč sapnic, sopenje, angionevrotični edem) in anafilaksija.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti*: utrujenost

*Redki*: Odtegnitveni simptomi po prenehanju zdravljenja s tramadolom so podobni tistim, ki se pojavijo po prenehanju zdravljenja z opiaty. Med te simptome uvrščamo: razdražljivost, zaskrbljenost, živčnost, nespečnost, hiperkinezijo, tresenje in prebavne težave. Zelo redko se ob prenehanju zdravljenja s tramadolom pojavijo tudi naslednji simptomi: napadi panike, huda zaskrbljenost, halucinacije, parestezije, tinitus in redki simptomi spremenjene aktivnosti osrednjega živčevja (npr. zmedenost, blodnje, razosebljenje, derealizacija, paranoja).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Simptomi*

Načeloma so znaki zastrupitve s tramadolom podobni tistim, ki se pojavijo pri zastrupitvi z ostalimi analgetiki (opioidi), ki delujejo na osrednje živčevje. Med te znake uvrščamo zoženje zenic, bruhanje, odpoved delovanja obtočil, motnje zavesti do kome, konvulzije in upočasnitev dihanja do njegovega zastoja.

### *Zdravljenje*

Potrebna je nujna medicinska pomoč za vzdrževanje prehodnih dihalnih poti (aspiracija dihalnih poti). Potrebno je nadzorovati dihanje in delovanje obtočil in ukrepati, če se le-to spremeni. Kadar pride do zavore dihanja, lahko kot protistrup uporabimo nalokson. V poskusih na živalih nalokson ni imel vpliva na pojav konvulzij. Kadar ima bolnik konvulzije, uporabimo diazepam intravensko.

V primeru zastrupitve s peroralnimi oblikami je gastrointestinalno razstrupljanje z aktivnim ogljem ali izpiranje želodca priporočljivo le do 2 uri po zaužitju tramadola. Gastrointestinalno razstrupljanje kasneje je lahko učinkovito v primeru zastrupitve z izjemno velikimi količinami ali z oblikami s podaljšanim sproščanjem.

S hemodializo ali hemofiltracijo se iz seruma izloči zelo majhna količina tramadola. Zaradi tega zdravljenje akutne zastrupitve z zdravilom Tramal samo s hemodializo ali hemofiltracijo ne zadošča.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: drugi opioidi; oznaka ATC: N02AX02

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje v osrednjem živčevju. Tramadol je neselektivni čisti agonist na  $\mu$ -,  $\delta$ - in  $\kappa$ -opioidnih receptorjih in ima večjo afiniteto za  $\mu$ -receptorje. Ostala mehanizma

delovanja, ki pripomoreta k večjemu analgetičnemu učinku, sta zaviranje ponovnega privzema noradrenalina in povečano sproščanje serotonina.

Tramadol lajša kašelj. V nasprotju z morfinom ima tramadol široko terapevtsko območje, v katerem ne povzroča zavora dihanja in manj vpliva na peristaltiko. Učinki tramadola na delovanje obtočil so blagi. V primerjavi z morfinom ima tramadol šestkrat do desetkrat manjšo učinkovitost.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intramuskularni uporabi pri ljudeh se tramadol absorbira hitro in popolnoma. Največja koncentracija učinkovine v serumu ( $C_{max}$ ) je dosežena po 45 minutah, biološka uporabnost je skoraj 100 %. Pri ljudeh se po peroralni uporabi absorbira približno 90 % tramadola. Razpolovni čas absorpcije je  $0,38 \pm 0,18$  h.

Absolutna biološka uporabnost svečk je  $78 \pm 10$  %.

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Okrog 20 % tramadola se veže na beljakovine v plazmi.

Tramadol prehaja preko krvnomožganske pregrade in placente. V mleku doječih mater so odkrili le majhne količine zdravila in njegovega O-desmetil presnovka (0,1 % in 0,02 %, odvisno od danega odmerka zdravila).

Pri ljudeh se tramadol običajno presnavlja s pomočjo N- in O-demetilacije in s konjugacijo presnovkov O-demetilacije z glukuronsko kislino. Farmakološko je učinkovit samo O-desmetiltramadol. Med preostalimi presnovki obstajajo pomembne kvantitativne razlike med posamezniki. Do sedaj so v seču bolnikov, ki so se zdravili s tramadolom, odkrili enajst presnovkov. V poskusih na živalih se je pokazalo, da je O-desmetiltramadol dva- do štirikrat učinkovitejši kot izhodna učinkovina. Njegov razpolovni čas  $t_{1/2\beta}$  (določen pri šestih zdravih prostovoljcih) je 7,9 ur (območje 5,4 do 9,6 ur) in je približno tak, kot je razpolovni čas tramadola.

Zaviranje delovanja izoencima CYP3A4 in/ali CYP2D6, ki sodelujeta v presnovi tramadola, lahko spremeni plazemske koncentracije tramadola ali njegovih aktivnih presnovkov. Zaenkrat ni na voljo poročil o kliničnem pomenu teh interakcij.

Tramadol in njegovi presnovki se skoraj v celoti izločijo skozi ledvice. V seču so izmerili 90 % celokupnega radioaktivno označenega odmerka tramadola. Razpolovni čas izločanja zdravila  $t_{1/2\beta}$  je približno 6 h, ne glede na pot vnosa zdravila. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je ta čas lahko tudi do 1,4-krat daljši. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic, se lahko razpolovni čas tramadola nekoliko podaljša. Pri bolnikih, ki imajo jetrno cirozo, je razpolovni čas izločanja tramadola  $13,3 \pm 4,9$  ur in O-desmetiltramadola  $18,5 \pm 9,4$  ur. Pri zelo napredovali cirozi jeter se ti časi še podaljšajo; do 22,3 ure pri tramadolu in 36 ur pri O-desmetiltradolu. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem (očistek kreatinina  $< 0,083$  ml/s (5 ml/min)) je razpolovni čas izločanja tramadola  $11 \pm 3,2$  ur in O-desmetiltramadola  $16,9 \pm 3$  ur, kar se pri napredovanju okvare ledvične funkcije lahko podaljša na 19,5 ur za tramadol in na 43,2 ur za O-desmetiltramadol.

Tramadol ima v okviru terapevtskega odmerjanja linearni farmakokinetični profil.

Povezava med serumskimi koncentracijami in analgetičnim učinkom je odvisna od odmerka in se zelo razlikuje med posameznimi bolniki. Analgetično učinkovit je običajno odmerek, ki omogoča serumsko koncentracijo tramadolijevega klorida 100-300 ng/ml.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podgane in psi, ki so 6-26 tednov prejeli tramadol peroralno ali parenteralno, ali psi, ki so 12 mesecev prejeli tramadol peroralno, niso kazali sprememb v krvni sliki, klinično-kemičnih in histoloških preskusih, ki bi bile povezane s prejetjem učinkovine. Znaki spremenjenega delovanja

osrednjega živčevja so se pokazali šele pri odmerkih, ki so močno preseгли terapevtske odmerke. Ti znaki so nemir, pretirano slinjenje, krči, zmanjšan porast telesne mase. Podgane so brez posledic prenesle peroralni odmerek 20 mg/kg telesne mase in psi odmerke 10 mg/kg telesne mase. Psi so brez posledic prenesli rektalne odmerke 20 mg/kg telesne mase.

Pri podganjih samicah so bili toksični odmerki tramadola večji od 50 mg/kg/dan. Ob jemanju teh odmerkov je bilo opaziti tudi večjo umrljivost mladičkov. Mladički so kazali znake spremenjene zakostenitve kosti in upočasnjeno odprtje nožnice in oči. Pri samcih niso opazili vpliva na plodnost. Po jemanju visokih odmerkov (več kot 50 mg/kg/dan) se je zmanjšala plodnost podganjih samičk. Odmerki, večji od 125 mg/kg, so povzročali toksične učinke pri kunčjih samičkah in kostne nepravilnosti pri potomcih.

Pri nekaterih *in vitro* preskušanjih se je pokazalo mutageno delovanje, ki pa ga *in vivo* študije niso potrdile. Glede na do sedaj zbrane podatke lahko tramadol opredelimo kot nemutageno učinkovino.

Raziskave o morebitnem rakotvornem potencialu tramadolijevega klorida so izvajali na podganah in miših. V raziskavi pri podganah niso ugotovili zvečane incidence tumorjev, ki bi bila povezana z učinkovino. V raziskavi pri miših sta se zvečali incidenca adenoma jetrnih celic pri samcih (odvisno od odmerka, neznačilen porast pojavnosti tumorja pri odmerkih večjih od 15 mg/kg telesne mase) in pogostost pljučnih tumorjev pri vseh skupinah samic, ki so dobivale različne odmerke učinkovine (značilno, vendar neodvisno od odmerka).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Pomožna snov je:

- trda mast

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

Ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Pri višji temperaturi (tudi krajši čas) se svečke namreč lahko zmečkajo in spremenijo obliko.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 5 svečkami

(1 x 5 svečk v dvojnem traku – PP /Al folija)

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/92/01556/007

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 17. 7. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 2. 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. 1. 2015