

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Tadol 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

Svečke so zašiljene, valjaste oblike, iz belkaste, amorfne, maščobne mase.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Srednje hude do hude akutne ali kronične bolečine, npr. bolečine pri poškodbah (ranah, zlomih), močne nevralgije, bolečine pri tumorjih in srčnem infarktu, bolečine pri diagnostičnih in terapevtskih posegih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi jakosti bolečine in občutljivosti posameznega bolnika. Običajno predpišemo najmanjši učinkovit odmerek.

Okvirna shema odmerjanja:

Za odrasle in otroke, starejše od 14 let:

1 svečka po 100 mg, odmerek ponovimo po 3 do 5 urah.

Za odrasle ne priporočamo dnevnih odmerkov, večjih od 400 mg, razen za lajšanje bolečin pri bolnikih z rakom in pri hudih pooperativnih bolečinah. Pri takih bolečinah se lahko dnevni odmerek poveča do 600 mg na dan.

Motnje delovanja ledvic/dializa in motnje delovanja jeter

Pri bolnikih z motnjami ledvičnega in/ali jetrnega delovanja je izločanje tramadola podaljšano. Pri teh bolnikih je treba presoditi o ustreznem podaljšanju presledka med odmerki.

Starejši bolniki

Bolnikom, starim do 75 let, ki nimajo klinično dokazanega/izraženega zmanjšanja delovanja jeter ali ledvic, odmerka običajno ni treba prilagajati. Pri bolnikih, starih več kot 75 let, je izločanje zdravila lahko upočasnjeno, zato je treba glede na bolnikovo stanje po potrebi podaljšati presledek med posameznimi odmerki.

Pri bolnikih, starih več kot 75 let, ne priporočamo dnevnih odmerkov, večjih od 300 mg.

O prilagoditvi odmerkov se je treba pogovoriti z zdravnikom.

Tramadola ne smemo uporabljati dlje, kot je za zdravljenje nujno potrebno.

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Tadol je treba skrbno nadzorovati.

Pediatrična populacija

Zdravilo Tadol je kontraindicirano pri otrocih, starih do 14 let.

Način uporabe

rektalna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutne zastrupitve z zaviralci osrednjega živčevja (alkohol, antidepresivi, antipsihotiki, sedativi, anksiolitiki, hipnotiki).

Sočasno zdravljenje oziroma zdravljenje v zadnjih 14 dnevih z zaviralci monoaminooksidaze (MAO).

Zdravila ne smemo dajati otrokom, ki so mlajši od 14. leta.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s povečano občutljivostjo za opioide je potrebna previdnost pri uporabi tramadola.

Izogibajmo se dajanju tramadola bolnikom, ki so nagnjeni k odvisnosti (alkoholizem, tabletomanija, zasvojenost z drogami).

Bolnike s konvulzijami moramo med zdravljenjem in še nekaj časa po njem skrbno nadzorovati.

Zdravilo Tadol ni primerno za nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov.

Razvijejo se lahko toleranca, duševna in telesna odvisnost, zlasti po dolgotrajnem jemanju.

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina manjši od 0,5 ml/s) je razpolovna doba izločanja daljša, zato je treba presoditi o ustreznem podaljšanju presledka med odmerki.

Pri bolnikih z jetrno okvaro so zaradi zmanjšanega jetrnega očistka povečane serumske koncentracije in podaljšana razpolovna doba izločanja, zato je treba presoditi o ustreznem podaljšanju presledka med odmerki.

Pri bolnikih s hudo jetrno ali ledvično okvaro uporaba zdravila Tadol ni priporočljiva.

Pri bolnikih s povečanim intrakranialnim tlakom (npr. pri poškodbah glave) ali s hudimi pljučnimi boleznimi je pri jemanju tramadola potrebna previdnost.

Sočasna uporaba s sedativnimi zdravili

Sočasna uporaba zdravila Tadol in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se zdravilo lahko sočasno predpisuje s temi sedativnimi zdravili le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Tadol predpiše sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko.

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerek zmanjšati postopoma, da ne pride do odtegnitvenih simptomov.

Presnova z encimom CYP2D6

Tramadol se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6. Če bolniku tega encima primanjkuje ali je encim pri njem popolnoma odsoten, zadosten analgetični učinek morda ne bo dosežen. Po ocenah naj bi imelo to pomanjkanje do 7% kavkazijske populacije. Če pa gre za bolnika, ki zdravilo presnavlja izredno hitro, obstaja tveganje za nastanek neželenih učinkov opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih.

Splošni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, zožene zenice, navzeo, bruhanje, zaprtost in pomanjkanje teka. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in zelo redko smrtni. Ocene prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

Populacija	Prevalenca v odstotkih
Afriška/etiopska	29 %
Afroameriška	od 3,4 % do 6,5 %
Azijska	od 1,2 % do 2 %
Kavkazijska	od 3,6 % do 6,5 %
Grška	6,0 %
Madžarska	1,9 %
Severnoevropska	od 1 % do 2 %

Pooperacijska uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi se poročali o tem, da vodi pooperacijsko dajanje tramadola pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje med spanjem do redkih, toda življenjsko nevarnih neželenih dogodkov. Pri dajanju tramadola otrokom za pooperacijsko lajšanje bolečine sta potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo.

Otroci z ogroženim dihanjem

Uporaba tramadola ni priporočljiva pri otrocih, pri katerih je lahko ogroženo dihanje, vključno z otroki z nevromuskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tramadola ne smemo uporabljati skupaj z zaviralci MAO ali dva tedna po zdravljenju z njimi. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje (anestetiki, antidepressivi, antipsihotiki, sedativi, anksiolitiki, hipnotiki), ali pitju alkohola, je možno sinergistično delovanje v obliki povečane sedacije ali močnejšega analgetskega delovanja.

Sočasno zdravljenje s karbamazepinom poveča presnavljanje tramadola, zato so potrebni večji odmerki tramadola.

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Tramadol lahko povzroči konvulzije ter poveča možnost, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol), povzročijo konvulzije.

Sočasna uporaba tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin, lahko povzroči serotoninško toksičnost. Če se pojavi kateri od naslednjih simptomov, gre verjetno za serotoninški sindrom:

- spontani klonus,
- induciran ali okularni klonus z agitacijo ali diaferozo,
- tremor in hiperrefleksija,
- hipertenzija in telesna temperatura nad 38 °C ter induciran ali okularni klonus.

Po prenehanju jemanja serotoninergičnih zdravil se stanje običajno hitro izboljša. Zdravljenje je odvisno od vrste in resnosti simptomov.

Zaradi možnosti podaljšanja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in pojava ekhimoz moramo biti pri sočasnem jemanju tramadola in kumarinov (npr. varfarina) posebno previdni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti jemanja med nosečnostjo niso ugotavljali. Veliki odmerki lahko škodljivo vplivajo na plod in novorojenčka. Dajanje je dovoljeno samo pod skrbnim zdravniškim nadzorom v posameznih nujnih primerih, če pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za plod.

Dojenje

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v mleko. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadol med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolum prekiniti. Po enkratnem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo močno vpliva na psihofizične sposobnosti, zlasti pri sočasnem pitju alkohola, zato je med zdravljenjem prepovedano upravljati stroje in voziti motorna vozila.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Tadol, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija,

Neznana pogostnost: hipoglikemija.

Psihiatrične motnje

SmPCPIL111448_3

24.04.2018 – Updated: 31.03.2020

Page 4 of 8

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

<i>Občasni:</i> anksioznost, zmedenost, zaspanost. <i>Redki:</i> evforija, čustvena labilnost, motnje spanja, kognitivne motnje, halucinacije, amnezija.
Bolezni živčevja <i>Zelo pogosti:</i> omotica. <i>Pogosti:</i> vrtočlavlja, glavobol. <i>Redki:</i> motnje koordinacije, konvulzije, parestezije, tremor, motnje v koncentraciji.
Srčne bolezni <i>Redki:</i> tahikardija, palpitacije, srčnožilni kolaps.
Žilne bolezni <i>Občasni:</i> vazodilatacija. <i>Redki:</i> sinkopa, ortostatska hipotenzija, hipertenzija.
Očesne bolezni <i>Občasni:</i> motnje vida.
Bolezni prebavil <i>Zelo pogosti:</i> slabost. <i>Pogosti:</i> zaprtje, bruhanje, driska, suha usta. <i>Občasni:</i> dispepsija, bolečine v trebuhu, flatulenca. <i>Redki:</i> motnje pri požiranju.
Bolezni kože in podkožja <i>Pogosti:</i> znojenje. <i>Občasni:</i> kožni izpuščaji, srbenje. <i>Redki:</i> angioedem, urtikarija.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>Redki:</i> povečan mišični tonus.
Bolezni sečil <i>Občasni:</i> zastoj seča, pogosto odvajanje seča. <i>Redki:</i> disurija.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>Redki:</i> nenormalna drža telesa, astenija.
Motnje reprodukcije in dojk <i>Občasni:</i> menopavzalni znaki, menstrualne motnje.
Preiskave <i>Redki:</i> zmanjšanje telesne mase.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kadar so odmerki zdravila bistveno večji od priporočenih, se lahko pojavijo znaki zastrupitve: motnje

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zavesti (tudi koma), generalizirane konvulzije, znižanje krvnega tlaka, tahikardija, zožene/razširjene zenice, depresija dihanja.

Pri hudi zastrupitvi z nezavestjo in s plitvim dihanjem damo nalokson, pri konvulzijah pa intravensko diazepam.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, drugi opioidi, oznaka ATC: N02AX02.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Tramadol deluje analgetično na dva načina: tako, da sproži šibko stimulacijo centralnega inhibitornega sistema bolečine z vezavo na opioidne receptorje μ , kar zmanjšuje občutek za bolečino, in prek descendnega monoaminergičnega sistema, tako da zveča zaviranje prenosa bolečine v hrbtenjači. Analgetični učinek je posledica sinergijskega delovanja obeh načinov delovanja. Jakost analgetičnega delovanja je primerljiva s petidinom in kodeinom in je desetkrat manjša od morfija.

Tramadol v terapevtskih odmerkih praktično ne deluje na srčno-žilni sistem (ne vpliva depresorno in ne zviša pritiska v pulmonalni arteriji), ne povzroča spazma gladkega mišičja in sproščanja histamina, zato so anafilaktične reakcije redke. Vpliv na dihanje je zelo majhen in opazen le pri večjih odmerkih.

Pediatrična populacija

Učinke enteralnega in parenteralnega dajanja tramadola so ugotavljali v kliničnih preizkušanjih pri več kot 2000 pediatričnih bolnikih (od novorojenčkov do mladostnikov, starih 17 let). Indikacije za zdravljenje bolečin, ki so jih preučevali v teh preizkušanjih, so vključevale bolečine po operacijah (predvsem v predelu trebuha), po operativnih izdrtjih zob, bolečine zaradi zlomov, opeklin in poškodb kot tudi druga bolečinska stanja, pri katerih je verjetno potrebno najmanj 7-dnevno protibolečinsko zdravljenje.

Pri enkratnih odmerkih do 2 mg/kg ali večkratnih odmerkih do 8 mg/kg na dan (do največ 400 mg na dan) so ugotovili, da je tramadol učinkovitejši od placeba ter učinkovitejši ali enako učinkovit kot paracetamol, nalbufin, petidin ali morfin v majhnih odmerkih. Opravljena preizkušanja so potrdila učinkovitost tramadola. Pri pediatričnih bolnikih, starejših od 1 leta, je bil varnostni profil tramadola podoben kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po rektalnem dajanju se tramadol hitro in skoraj popolnoma absorbira. Povprečna razpoložljivost po rektalni uporabi je približno 80-odstotna. Serumsko koncentracija 100 ng/L (najnižja vrednost za analgetično delovanje) se pojavi po približno 0,8 ure in traja približno 6 ur.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen po peroralni in intravenski uporabi pri mladih zdravih prostovoljcih je bil 306 oz. 203 litre. Na plazemske beljakovine se veže 20 % tramadola. Tramadol prehaja skozi posteljico; v popkovni krvi so ugotovili 80 % koncentracije v materini krvi.

Biotransformacija

Presnovi se približno 85 % tramadola. Tramadol se presnavlja z N- in O-demetilacijo. Razen O-demetiliranega presnovka (M_1) so vsi presnovki farmakološko neaktivni. Čeprav je v poskusih na živalih vezava presnovka M_1 na μ opioidne receptorje večja od vezave tramadola, pa v poskusih na zdravih prostovoljcih M_1 ni pokazal analgetičnega učinka.

Izločanje

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

90 % tramadola in njegovih presnovkov se izloči skozi ledvice, preostanek pa z blatom. Razpolovna doba izločanja je 5 do 6 ur in je enaka za tramadol in presnovke.

Okvarjeno delovanje ledvic povzroča zmanjšano hitrost in velikost izločanja, zato se pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 0,5 ml/s, priporoča podaljšanje presledkov med odmerjanji.

Presnavljanje tramadola in M_1 je zmanjšano pri bolnikih s hudo jetrno cirozo, zato je treba odmerjanje ustrezno prilagoditi.

Pri bolnikih, starejših od 75 let, so maksimalne koncentracije v krvi rahlo povečane in razpolovna doba izločanja podaljšana, zato je treba odmerke prilagoditi.

Pediatrična populacija

Po enkratnem in večkratnem peroralnem odmerjanju tramadola bolnikom, starim od 1 leta do 16 let, je bila farmakokinetika tramadola in O-desmetiltramadola načeloma podobna tisti pri odraslih (po prilagoditvi odmerka glede na telesno maso), vendar so bile pri otrocih, starih 8 let ali manj, razlike med posamezniki večje.

Pri otrocih, mlajših od 1 leta, so preučevali farmakokinetiko tramadola in O-desmetiltramadola, niso pa je popolnoma opredelili. Podatki iz študij pri tej starostni skupini kažejo, da hitrost nastajanja O-desmetiltramadola preko CYP2D6 pri novorojenčkih stalno narašča, enaka raven aktivnosti CYP2D6 kot pri odraslih pa je predvidoma dosežena pri približno 1 letu starosti. Poleg tega lahko pri otrocih, mlajših od 1 leta, pride do počasnejšega izločanja in akumulacije O-desmetiltramadola, ker pri njih sistem glukuronidacije in delovanje ledvic še nista popolnoma razvita.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične raziskave, narejene pri številnih živalskih vrstah, so dokazale protibolečinski učinek in varnost tramadola.

Tramadol ima centralni analgetični učinek z lastnostmi opioidnega agonista z dobrim profilom prenašanja. Predklinične raziskave varnosti, tj. raziskave akutne toksičnosti in toksičnosti po večkratnem dajanju, so pokazale, da tramadol povzroča spremembe obnašanja in učinke na osrednje živčevje le v odmerkih, ki so veliko večji od odmerkov, predpisanih za zdravljenje. Tramadol nima mutagenega in karcinogenega učinka in ne vpliva na reprodukcijo pri laboratorijskih živalih.

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trda mast

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1.3.1	Tramadol hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Dvojni trak (Al/PE folija): 5 svečk, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01481/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 3. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 4. 2020