

אוקטובר 2023

Tramadex® OD 100, 200, 300 Prolonged release tablets

צוות רפואי נכבד,

חברת דקסל פארמה טכנולוגיות בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של התכשיר
טרמדקס® א.ו.די 100, 200, 300.

בהודעה זו מפורטים העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי בלבד. למידע מלא, יש לעיין בעלונים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים ע"י
פנייה לבעל הרישום: דקסל פארמה טכנולוגיות בע"מ, רח' חפצדי נחום 21, ירושלים 9548402, ישראל
טל': 04-6364000.

הרכב התכשיר:

Each prolonged-release tablets contains Tramadol hydrochloride 100, 200 or 300 mg
respectively

התוויות מאושרות:

Treatment of moderate to severe pain

העלון לרופא עודכן באוקטובר 2023. להלן העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי (מסומנים
באדום):

...

4.3 Contraindications

...

- For use in narcotic withdrawal treatment.

...

4.4 Special warnings and precautions for use

Drug dependence, tolerance and potential for abuse

A comprehensive patient history should be taken to document concomitant medications, including over-the-counter medicines and medicines obtained on-line, and past and present medical and psychiatric conditions.

Patients may find that treatment is less effective with chronic use and express a need to increase the dose to obtain the same level of pain control as initially experienced. Patients may also supplement their treatment with additional pain relievers. These could be signs that the patient is developing tolerance.

The risks of developing tolerance should be explained to the patient.

For all patients, prolonged use of this product may lead to drug dependence (addiction), even at therapeutic doses. The risks are increased in individuals with current or past history of substance misuse disorder (including alcohol misuse) or mental health disorder (e.g., major depression). Additional support and monitoring may be necessary when prescribing for patients at risk of opioid misuse.

Overuse or misuse may result in overdose and/or death. It is important that patients only use medicines that are prescribed for them at the dose they have been prescribed and do not give this medicine to anyone else.

Patients should be closely monitored for signs of misuse, abuse, or addiction.

The clinical need for analgesic treatment should be reviewed regularly.

...

Drug withdrawal syndrome

Prior to starting treatment with any opioids, a discussion should be held with patients to put in place a withdrawal strategy for ending treatment with tramadol.

Drug withdrawal syndrome may occur upon abrupt cessation of therapy or dose reduction. When a patient no longer requires therapy, it is advisable to taper the dose gradually to minimise symptoms of withdrawal. Tapering from a high dose may take weeks to months.

The opioid drug withdrawal syndrome is characterised by some or all of the following: restlessness, lacrimation, rhinorrhoea, yawning, perspiration, chills, myalgia, mydriasis and palpitations. Other symptoms may also develop including irritability, agitation, anxiety, hyperkinesia, tremor, weakness, insomnia, anorexia, abdominal cramps, nausea, vomiting, diarrhoea, increased blood pressure, increased respiratory rate or heart rate.

If women take this drug during pregnancy, there is a risk that their new-born infants will experience neonatal withdrawal syndrome.

Tramadol is not suitable as a substitute in opioid-dependent patients. Although it is an opioid agonist, tramadol cannot suppress morphine withdrawal symptoms.

Hyperalgesia

Hyperalgesia may be diagnosed if the patient on long-term opioid therapy presents with increased pain. This might be qualitatively and anatomically distinct from pain related to disease progression or to breakthrough pain resulting from development of opioid tolerance. Pain associated with hyperalgesia tends to be more diffuse than the pre-existing pain and less defined in quality. Symptoms of hyperalgesia may resolve with a reduction of opioid dose.

Risk from concomitant use of sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs

Concomitant use of tramadol and sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs may result in sedation, respiratory depression, coma and death. Because of these risks, concomitant prescribing with these sedative medicines should be reserved for patients for whom alternative treatment options are not possible. If a decision is made to prescribe tramadol concomitantly with sedative medicines, the lowest effective dose should be used, and the duration of treatment should be as short as possible.

The patients should be followed closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. In this respect, it is strongly recommended to inform patients and their caregivers to be aware of these symptoms (see section 4.5).

...

In patients sensitive to opioids tramadol should only be used with caution.

...

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Tramadol must not be combined with MAO inhibitors (see section 4.3).

In patients treated with MAO inhibitors in the 14 days prior to the use of the opioid pethidine, life-threatening interactions on the central nervous system, respiratory and cardiovascular function have been observed. The same interactions with MAO inhibitors cannot be ruled out during treatment with Tramadox OD.

Concomitant administration of tramadol with other centrally depressant medicinal products including alcohol may potentiate the CNS effects (see section 4.8).

...

The dose and the duration of concomitant use should be limited (see section 4.4). The concomitant use of opioids and gabapentinoids (gabapentin and pregabalin) increases the risk of opioid overdose, respiratory depression and death.

...

Caution should be exercised during concomitant treatment with tramadol and coumarin derivatives (e.g. warfarin) due to reports of increased INR **with major bleeding** and ecchymoses in some patients.

Other active substances known to inhibit CYP3A4, such as ketoconazole and erythromycin, might inhibit the metabolism of tramadol (N-demethylation) probably also the metabolism of the active O-demethylated metabolite. The clinical importance of such an interaction has not been studied (see section 4.8).

In a limited number of studies, the pre- or postoperative application of the antiemetic 5-HT₃ antagonist ondansetron increased the requirement of tramadol in patients with postoperative pain.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy:

Animal studies with tramadol revealed at very high doses effects on organ development, ossification and neonatal mortality. Tramadol readily crosses the placenta. There is inadequate evidence available on the safety of tramadol in human pregnancy. Therefore, tramadol should not be used in pregnant women.

Regular use during pregnancy may cause drug dependence in the foetus, leading to withdrawal symptoms in the neonate.

If opioid use is required for a prolonged period in a pregnant woman, advise the patient of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available.

Tramadol, administered before or during birth, does not affect uterine contractility.

Administration during labour may depress respiration in the neonate **and an antidote for the child should be readily available.**

...

4.8 Undesirable effects

...

Nervous system disorders

Very common: dizziness.

Common: headache, somnolence.

Rare: **speech disorders**, paraesthesia, tremor, epileptiform convulsions, **involuntary muscle contractions, abnormal coordination, syncope**.

Not known: serotonin syndrome.

Convulsions primarily occurred following administration of high doses of tramadol or following concomitant treatment with medicinal products that lower the seizure threshold or trigger seizures (see sections 4.4 and 4.5).

Eye disorders

Rare: vision blurred, miosis, **mydriasis**.

...

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Rare: respiratory depression, **dyspnoea**.

Respiratory depression may occur if the quantities administered greatly exceed the recommended doses and in the case of concomitant administration of other CNS depressant substances (see section 4.5).

Worsening of asthma has been reported, though a causal relationship has not been established.
Not known: hiccups.

Gastrointestinal disorders

Very common: nausea.

Common: vomiting, constipation, dry mouth.

Uncommon: gastrointestinal discomfort (a feeling of pressure in stomach, bloating), **retching, diarrhoea**.

...

General disorders and administration site conditions

Common: fatigue.

Uncommon: drug withdrawal syndrome.

Symptoms of drug withdrawal syndrome, similar to those observed during opioid withdrawal may occur, such as agitation, anxiety, nervousness, insomnia, hyperkinesia, tremor and gastro-intestinal symptoms. Other symptoms of withdrawal have also been reported very rarely, including: panic attack, severe anxiety, hallucination, paraesthesia, tinnitus and other unusual CNS problems (i.e. confusion, delusions, depersonalisation, derealisation, paranoia).

...

4.9 Overdose

...

Patients should be informed of the signs and symptoms of overdose and to ensure that family and friends are also aware of these signs and to seek immediate medical help if they occur.

...

5.3 Preclinical safety data

...

On repeated oral and parenteral administration of tramadol for 6-26 weeks in rats and dogs and oral administration for 12 months in dogs haematological, clinico-chemical and histological investigations showed no evidence of any substance-related changes. **Central nervous manifestations only occurred after high doses considerably above the therapeutic range: restlessness, salivation, convulsions, and reduced weight gain.** Rats and dogs tolerated oral doses of 20 mg/kg and 10 mg/kg body weight respectively, and dogs rectal doses of 20 mg/kg body weight without any reactions.

...

העלון לצרכן עודכן באוקטובר 2023. להלן העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי (מסומנים באדום):

...

**2. לפני השימוש בתרופה
אין להשתמש בתרופה:**

...

- **כתחליף לגמילה מסמים.**

...

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה
היועץ ברופא או ברוקח לפני הטיפול בטרמדקס או.די.**

אם אתה חש צורך ליטול עוד טרמדקס או.די כדי להשיג את אותה רמה של שיכור כאב, ייתכן שזה מעיד על התחלה של סבילות להשפעות התרופה והתחלה של התמכרות אליה. פנה לרופא שידון על טיפולך ואולי ישנה לך את המינון או יחליף את הטיפול למשכך כאב אחר.

ספר לרופא אם אתה סובל מהתמכרות לתרופה אחרת, נמצא בטיפול גמילה מתרופה אחרת או שיש לך תלות בתרופה אחרת. במטופלים עם נטייה להתמכרות לתרופות, יש להשתמש בתרופה זו רק לפרקי זמן קצרים מאוד ותחת השגחה רפואית קפדנית.

נטילת תרופה זו באופן קבוע, במיוחד לאורך זמן, עלולה להוביל להתמכרות. הרופא שלך היה צריך להסביר לך מה משך הטיפול הנדרש, מתי רצוי להפסיק וכיצד לעשות זאת באופן בטוח.

לעיתים רחוקות, העלאת המינון של התרופה עלולה לגרום לך להיות רגיש יותר לכאב. אם אתה חווה זאת, אנא דבר עם הרופא המטפל אודות הטיפול.

התמכרות עלולה לגרום לתסמיני גמילה כאשר מפסיקים ליטול תרופה זו. תסמיני גמילה יכולים לכלול חוסר מנוחה, קשיי שינה, עצבנות, אי שקט, חרדה, מודעות לפעימות הלב, עלייה בלחץ הדם, בחילה או הקאה, שלשולים, איבוד תיאבון, רעד, צמרמורות או הזעה. הרופא שלך ידון איתך כיצד להפחית את המינון בהדרגה לפני הפסקת נטילת התרופה. חשוב שלא תפסיק לקחת את התרופה בבת אחת, מפני שכך עולה הסיכון לחוות תסמיני גמילה.

אופיואידים אמורים להיות בשימוש רק על ידי מי שהרופא רשם להם אותם. אין לתת את התרופה לאף אחד אחר. נטילת מינון גבוה או בתדירות גבוהה יותר של אופיואידים עלולה להעלות את הסיכון להתמכרות. שימוש יתר ושימוש לא נכון עלולים להוביל למינון יתר ו/או למוות.

...

ספר לרופא אם אתה נוטל תרופות אחרות אשר יכולות לגרום להרגעה (כגון תרופות לשינה, תרופות לטיפול בחרדה או פרכוסים) (ראה "תגובות בין תרופתיות").

...

יש להשתמש בתרופה זו בזהירות במקרים הבאים:

- **התמכרות למשככי כאבים אחרים (אופיואידים)**

...
• רגישות לתרופות ממשפחת האופיואידים (כגון משככי כאבים)

...

תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח, אם לקחת לאחרונה או אם אתה עשוי לקחת, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח את התרופות הבאות, מכיוון שעלולות להיות תגובות בין תרופתיות עם **טרמדקס או.די.**:

- קרבמאזפין (משמש לטיפול באפילפסיה)
- בופרנרפין, נלבופין, פנטוזצין (משככי כאבים אחרים)
- אלכוהול
- אונדנסטרון (למניעת בחילות)

...

הסיכון לתופעות לוואי עולה אם אתה לוקח:

- משככי כאבים אחרים כגון מורפין וקודאין (גם לצורך הקלה בשיעול) או אלכוהול בזמן שאתה נוטל **טרמדקס או.די.** אתה עלול להרגיש מנומנם או להרגיש שאתה עלול להתעלף. אם זה קורה, ספר לרופא.
- **טרמדקס או.די** יחד עם תרופות להרגעה כגון בנזודיאזפינים או תרופות דומות: זה מעלה את הסיכון לישנוניות, קשיי נשימה (דיכוי נשימתי), תרדמת ועלול להיות מסכן חיים. עקב כך, שימוש במקביל צריך להישקל רק אם חלופות תרופתיות אחרות אינן אפשריות. עם זאת, אם הרופא שלך רושם לך **טרמדקס או.די** עם תרופות להרגעה, הרי שהמינון ומשך הטיפול המקביל צריכים להיות מוגבלים על ידי הרופא. שימוש במקביל של אופיואידים עם תרופות המשמשות לטיפול באפילפסיה, כאב עצבי, או חרדה (גאבאפנטין או פרגאבאלין) מעלה את הסיכון למינון יתר של אופיואיד, דיכוי נשימתי ועלול להיות מסכן חיים. ספר לרופא אם אתה לוקח גאבאפנטין או פרגאבאלין או תרופות אחרות להרגעה ומלא באדיקות אחר המלצות הרופא שלך למינון. בקשה מהחברים או הקרובים להיות מודעים לסימנים ולתסמינים יכולה לעזור. צור קשר עם הרופא שלך אם אתה חווה תסמינים אלו.

...

- נוגדי קרישה מנגזרות קומריין (תרופות לדילול הדם) כגון וארפרין, יחד עם תרופה זו. פעילות תרופות אלו על קרישת הדם עלולה להיות מושפעת ואז עלול להופיע דימום.

תרופה זו יכולה להגיב גם עם התרופות הבאות:

...

- תרופות שיכולות לעכב אנזימי כבד מסוימים (כגון קטוקונאזול ואריתרומיצין)

...

היריון, הנקה ופוריות

אם את בהיריון או מניקה, חושבת שאת עשויה להיות בהיריון או מתכננת להיכנס להיריון, היוועצי ברופא או ברוקח לפני השימוש בתרופה זו.

- אל תקחי **טרמדקס או.די** אם את בהיריון או חושבת שאת עשויה להיות בהיריון, אלא אם דיברת על כך עם הרופא והתועלת שבטיפול עולה על הסיכון לפגיעה בתינוק. אם את נוטלת תרופה זו במשך ההיריון, זה עלול לגרום לתינוק לתלות ולחוות תסמיני גמילה לאחר הלידה, המצריכים טיפול.
- טרמדול מופרש לחלב אם. על כן, אין ליטול **טרמדקס או.די** יותר מפעם אחת במהלך ההנקה. או לחלופין, אם את נוטלת **טרמדקס או.די** יותר מפעם אחת, עלייך להפסיק להניק.
- בהתבסס על ניסיון בבני אדם, נראה שטרמדול אינו משפיע על פוריות האישה או הגבר.

...

3. כיצד תשתמש בתרופה?

...

אם נוטלת בטעות מינון גבוה יותר

אם בטעות נוטלת מנה נוספת, בדרך כלל זה לא אמור לגרום לתופעות שליליות. המשך לקחת את המנה הבאה כפי שנדרש.

אם אתה (או מישהו אחר) נוטל כמות גדולה של תרופה זו בבת אחת, פנה מייד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך. **סימנים של מינון יתר כוללים אישונים קטנים מאוד, הקאה, ירידה בלחץ הדם, דפיקות לב מהירות, התמוטטות, איבוד הכרה, פרכוסים וקשיי נשימה או נשימה שטחית.**

...

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה

אין להפסיק את נטילת תרופה זו בבת אחת. אם ברצונך להפסיק לקחת את התרופה, התייעץ קודם עם הרופא. הוא יסביר לך כיצד לעשות זאת, בדרך כלל על ידי הפחתת המינון בהדרגה, כך שתופעות הגמילה הלא נעימות יהיו מינימליות. **תסמיני גמילה כגון חוסר מנוחה, קשיי שינה, עצבנות, אי שקט, חרדה, מודעות לפעילות הלב (פלפיטציות), עלייה בלחץ הדם, בחילה או הקאה, שלשול, רעד, צמרמורות או הזעה עלולים להופיע אם תפסיק את נטילת תרופה זו בבת אחת.**

...

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בטרמדקס או די. עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

אם אתה חווה אחת מתופעות הלוואי הבאות, יש להפסיק את השימוש בתרופה ולפנות מייד לרופא או לחדר מיון של בית חולים.

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000):

- הופעה פתאומית של צפצופים בנשימה, קשיי נשימה, התנפחות העפעפיים, הפנים או השפתיים, פריחה או גרד (בעיקר אם ההשפעה על כל הגוף)
- עוויתות (התקפי פרכוסים), במיוחד אם טרמדול נלקח במינון גבוה או בשילוב עם תרופות הגורמות לפרכוסים
- קשיי נשימה
- **דופק איטי**

תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000):

- בעיות בבטן (תחושת לחץ בבטן וגזים), **דחף להקיא, שלשול**
- השפעות על הלב ועל מחזור הדם (מודעות לפעילות הלב, דופק מהיר, תחושת עילפון או התמוטטות). תופעות לוואי אלו עלולות להתרחש בעיקר במטופלים במצב עמידה או תחת מאמץ פיזי.
- תגובות עוריות (גרד, פריחה, חרלת)
- **תסמונת גמילה מהתרופה**

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000):

- חולשת שרירים
- שינויים בתיאבון
- תחושות לא רגילות (כגון גרד, עקצוץ, חוסר תחושה), רעד, **התכווצויות שרירים, חוסר תיאום בתנועות, איבוד הכרה זמני (עילפון), הפרעות בדיבור**
- **עלייה בלחץ הדם**
- טשטוש ראייה, **הרחבת יתר של האישונים (מידריאזיס)**, התכווצות אישונים (מיוזיס)
- קשיים או כאבים במתן שתן (דיסוריה), **מיעוט שתן**
- תלונות על בעיות פסיכולוגיות עשויות להופיע לאחר טיפול בטרמדול. עוצמתן ואופיין עשויים להשתנות (בהתאם לאישיות המטופל ולמשך הטיפול). הן עשויות להופיע בצורת שינוי במצב הרוח (לרוב מצב רוח מרומם, לעיתים נרגז), שינויים בפעילות (בדרך כלל ירידה, לעיתים עלייה) וירידה בתפיסה הקוגניטיבית והחושית (מודעות פחותה ויכולת פחותה לקבל החלטות, מה שעלול להוביל לטעויות בשיקול הדעת).
- הזיות (ראיית או שמיעת דברים), בלבול, הפרעות שינה, ירידה במודעות (דליריום), חרדה, סיוטי לילה
- תגובות אלרגיות (כגון קשיי נשימה, צפצופים והתנפחות העור) **ושוק (כשל פתאומי בזרימת הדם)**

- החמרה במצב האסתמה, אך לא הוכח שהיא נגרמה על ידי טרמדול. אם חורגים מהמינונים המותרים או שתרופות אחרות המדכאות את התפקוד המוחי נלקחות במקביל, ייתכן שתהיה האטה בנשימה.
- קוצר נשימה

...

גמילה מהתרופה

כאשר אתה מפסיק לקחת תרופה זו, אתה עלול לחוות תסמיני גמילה מהתרופה, הכוללים חוסר מנוחה, קשיי שינה, עצבנות, אי שקט, חרדה, מודעות לפעילות הלב (פלפיטציות), עלייה בלחץ הדם, בחילה או הקאה, שלשולים, רעד, צמרמורות או הזעה.

איך אדע אם אני מכור?

אם אתה מבחין באחד מהסימנים הבאים בזמן לקיחת התרופה, ייתכן שזה סימן להתמכרות:

- אתה צריך לקחת את התרופה לזמן ארוך יותר ממה שהרופא ייעץ לך.
 - אתה מרגיש שאתה צריך להשתמש ביותר מהמינון המומלץ.
 - אתה משתמש בתרופה מסיבות אחרות משנרשמו.
 - כשאתה מפסיק לקחת את התרופה אתה מרגיש לא טוב, ואתה מרגיש טוב לאחר לקיחת התרופה שוב.
- אם הבחנת באחד מסימנים אלו, חשוב שתדבר עם הרופא שלך.