

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tramadol Krka, 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg tramadoolvesinikkloriidi.

INN. *Tramadolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kapslid on valget ja sinist värvi ning sisaldavad valget pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõdukas ja tugev valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annust tuleb kohandada vastavalt valu intensiivsusele ning iga üksiku patsiendi tundlikkusele. Üldjuhul tuleb analgeesiaks valida väikseim toimiv annus. Ööpäevane koguanus ei tohi ületada 400 mg tramadoolvesinikkloriidi, v.a kliinilistel erijuhtudel.

Kui ei ole teisiti määratud, tuleb Tramadol Krka't manustada järgmiselt:

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid

Ravimpreparaat	Ühekordne annus	Maksimaalne ööpäevane koguanus
Tramadol Krka 50 mg kõvakapslid	50...100 mg (1...2 kõvakapslit) iga 4...6 tunni järel(vt lõik 5.1)	400 mg (kuni 8 kõvakapslit)

Kui 30...60 minuti jooksul pärast 50 mg tramadoolvesinikkloriidi ühekordse annuse manustamist ei ole saanud piisavat valuvaigistavat toimet, võib manustada lisaks ühekordselt 50 mg annuse. Tugeva valu korral võib algannusena manustada suurema annuse Tramadol Krka't (100 mg tramadoolvesinikkloriidi).

Ägeda valuga seisundid: tavaliselt on vajalik algannus 100 mg. Edasi võib manustada 50 või 100 mg annuseid 4...6-tunniste vahedega ja ravi pikkust hinnata vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kroonilise valuga seisundid: soovitatav algannus on 50 mg, mida tiitritakse vastavalt valu tugevusele. Edasist ravi vajadust tuleb hinnata regulaarsete intervallide järel, sest teatatud on ärajätunähtudest ja sõltuvuse tekkest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Tramadol Krka kapslid ei sobi alla 12-aastastele lastele.

Eakad

Kuni 75-aastastel patsientidel ei ole tavaliselt vaja annust kohandada, kui puudub kliiniliselt väljendunud maksa- või neerupuudulikkus. Üle 75-aastastel eakatel patsientidel võib ravimi eritumine aeglustuda. Seetõttu tuleb vajaduse korral pikendada manustamisintervalli vastavalt patsiendi vajadustele.

Neerupuudulikkus/dialüüs ja maksapuudulikkus

Neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsientidel on tramadooli eritumine aeglustunud. Nendel patsientidel tuleb hoolega kaaluda manustamisintervalli pikendamist vastavalt patsiendi vajadustele.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb võtta tervelt, mitte poolitada ega katki närida, koos piisava koguse vedelikuga sõltumata söögiaegadest.

Manustamise kestus

Mitte mingil juhul ei tohi tramadooli manustada kauem kui on tingimata vajalik. Kui haiguse iseloomu ja raskuse tõttu on vajalik pikemaajalisem analgeetiline ravi tramadooliga, tuleb teha hoolikalt regulaarseid läbivaatusi (vajadusel ravi katkestamistega), et hinnata, kas ja millises mahus on ravi vajalik.

4.3 Vastunäidustused

Tramadol Krka on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes,
- äge mürgistus alkoholi, uinutite, analgeetikumide, opioidide või psühhotroopsete ravimitega, MAO inhibiitorite kasutamine või nende kasutamine eelneva 14 päeva jooksul (vt lõik 4.5),
- epilepsia, mis ei ole piisavalt ravile alluv,
- narkootilistest ainetest tingitud võõrutusnähtude raviks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tramadooli peab eriti ettevaatlikult kasutama opioidisõltuvatel patsientidel, peatraumade, šoki, teadmata põhjusel tekkinud teadvuse hägunemise, hingamiskeskuse või hingamisfunktsiooni häirete, koljusisese rõhu suurenemise korral.

Opioidide suhtes tundlikel patsientidel peab tramadooli kasutama ettevaatusega.

Tramadooli soovitatud annustes kasutanud patsientidel on teatatud krampijuhetest. Krampide risk võib suurenedada soovitatava ööpäevase annusepiiri (400 mg) ületamisel. Lisaks võib tramadooli manustamine suurendada krambiriski patsientidel, kes tarvitavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt langetavad krambiläve (vt lõik 4.5). Epilepsiaga patsiente ja neid, kellel esineb soodumus krampide tekkeks, tohib ravida tramadooliga ainult siis, kui seda peetakse vältimatuks.

Ettevaatus on vajalik hingamisdepressiooniga patsientide ravimisel, või juhul kui patsient kasutab teisi KNS depressante (vt lõik 4.5), või kui oluliselt ületatakse soovitatud annust (vt lõik 4.9), sest nendes olukordades ei saa välistada hingamisdepressiooni teket.

Serotoniinisündroom

Serotoniinisündroom on potentsiaalselt eluohtlik seisund, mille esinemisest on teatatud patsientidel, kes kasutavad tramadooli koos muude serotonergiliste toimeainetega või ainuravimina (vt lõigud 4.5, 4.8 ja 4.9).

Kui ravi muude serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eelkõige ravi alguses ja annuse suurendamisel.

Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed häired ja/või gastrointestinaalsed sümptomid.

Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb olenevalt sümptomite raskusest kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Serotonergiliste ravimite kasutamise lõpetamisel paraneb seisund tavaliselt kiiresti.

Uneaegsed hingamishäired

Opioidid võivad põhjustada uneaegseid hingamishäireid, sh tsentraalset unepnoe ja uneaegset hüpokseemiat. Opioidide kasutamine suurendab tsentraalse unepnoe tekkeriski annusest sõltuvalt. Tsentraalse unepnoega patsientidel peab kaaluma opioidide koguannuse vähendamist.

Neerupealiste puudulikkus

Opioidsed valuvaigistid võivad aeg-ajalt põhjustada pöörduvat neerupealiste puudulikkust, mis nõuab jälgimist ja glükokortikoidide asendusravi. Ägeda või kroonilise neerupealiste puudulikkuse sümptomid võivad olla nt tugev kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine, madal vererõhk, äärmuslik väsimus, söögiisu langus ning kehakaalu langus.

Võib tekkida ravimtolerantsus ning füüsiline ja psüühiline sõltuvus, eriti pärast pikaajalist kasutamist. Ravimite liigtarvitamise või sõltuvuse kalduvusega patsientidel tuleb ravi tramadooliga rakendada lühiaegselt ja range meditsiinilise kontrolli all.

Tramadool ei sobi asendusraviks opioidsõltuvatele patsientidele. Kuigi see on opioidide agonist, ei leevenda tramadool morfiini ärajätusümptomeid.

Tramadooli ja sedatiivsete ravimite, nagu bensodiasepiinid või sarnased ravimid, samaaegne kasutamine võib põhjustada sedatsiooni, hingamisdepressiooni, koomat ja surma. Nende riskide tõttu tohib sedatiivseid ravimeid samaaegselt määrata ainult patsientidele, kellel puuduvad alternatiivsed ravivõimalused. Kui tramadooli otsustatakse määrata samaaegselt sedatiivsete ravimitega, tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust ja ravi kestus peab olema võimalikult lühike.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida hingamisdepressiooni ja sedatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Seoses sellega on rangelt soovitatav teavitada patsiente ja nende hooldajaid nendest sümptomitest (vt lõik 4.5).

Kui patsient ei vaja enam ravi tramadooliga, on soovitatav vähendada annust järk-järgult, et takistada ärajäämanähtude teket.

CYP2D6 metabolism

Tramadool metaboliseerub maksas ensüümi CYP2D6 vahendusel. Kui patsiendil on selle ensüümi vaegus või täielik puudulikkus, ei pruugi tekkida piisavat valuvaigistavat toimet. CYP2D6 vaegust võib hinnanguliselt esineda kuni 7%-l europiidset päritolu rahvastikust. Samas kui patsient on ülikiire metaboliseerija, on isegi tavapäraste määratavate annuste kasutamisel risk opioidi mürgistusest tingitud kõrvaltoimete tekkeks.

Opioidi mürgistuse üldised sümptomid on segasus, unisus, pindmine hingamine, ahenenud pupillid, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus ja isutus. Rasketel juhtudel võib esineda vereringehäireid ja respiratoorset depressiooni, mis võivad olla eluohtlikud ja väga harva letaalse lõppega. Ülikiirete metaboliseerijate hinnanguline levimus eri rahvastikurühmades:

Rahvastikurühm	Levimus (%)
Aafrika/Etioopia	29%
Afroameeriklased	3,4%...6,5%
Aasia	1,2%...2%
Europiidid	3,6%...6,5%
Kreeklased	6,0%
Ungarlased	1,9%
Põhja-Euroopa	1%...2%

Postoperatiivne kasutamine lastel

Kirjanduses on avaldatud juhtusid, kus pärast obstruktiivse uneapnoe raviks tehtud tonsillektoomiat ja/või adenoidektoomiat manustatud tramadool on lastel põhjustanud harva esinevaid, kuid eluohtlikke kõrvaltoimeid. Äärmiselt ettevaatlik tuleb olla tramadooli manustamisel lastele operatsioonijärgse valu vaigistamiseks ning jälgida patsiente hoolikalt opioidi mürgistuse sümptomite, sealhulgas respiratoorse depressiooni suhtes.

Kahjustatud hingamisfunktsiooniga lapsed

Tramadooli ei soovitata kasutada lastel, kelle hingamisfunktsioon võib olla häirunud, sh neuromuskulaarsete häirete, raskete südamehaiguste või hingamisteede haiguste, ülemiste hingamisteede või kopsuinfektsioonide, hulgitraumade või ulatuslike kirurgiliste protseduuride korral. Need tegurid võivad halvendada opioidi mürgistuse sümptomeid.

Tramadool Krka kõvakapslid sisaldavad naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tramadooli ei tohi manustada samaaegselt MAO inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

Kui petidiinravile eelneva 14 päeva jooksul manustati MAO-inhibiitorit, täheldati patsientidel eluohtlikke koostoimeid kesknärvisüsteemis, respiratoorses ja kardiovaskulaarses funktsioonis. Neid koostoimeid MAO-inhibiitoritega ei saa välistada ka ravi ajal Tramadol Krka'ga.

Tramadool Krka samaaegsel manustamisel teiste kesknärvisüsteemi toimivate depressantidega, kaasaarvatud alkohol, võivad tsentraalsed toimed tugevneda (vt lõik 4.8).

Opioidide samaaegne kasutamine koos sedatiivsete ravimitega, nagu bensodiasepiinid või sarnased ravimid, suurendab sedatsiooni, hingamisdepressiooni, kooma ja surma tekkeohtu täiendava kesknärvisüsteemi (KNS) pärssiva toime tõttu. Samaaegsel kasutamisel peavad annus ja ravi kestus olema piiratud (vt lõik 4.4).

Farmakokineetiliste uuringute tulemused on näidanud, et samaaegse või eelneva tsimetidiini (ensüümi inhibiitor) manustamise korral on kliiniliselt olulised koostoimed ebatõenäolised.

Karbamasepiini (ensüümi indutseerija) eelnev või samaaegne manustamine võib vähendada tramadooli analgeetilist toimet ja selle kestust.

Tramadool võib põhjustada krampe ja tugevdada selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI), tritsükliliste antidepressantide, antipsühhootikumide ja teiste krambiläve alandavate ravimite (nt bupropioon, mirtasapiin, tetrahüdrokannabinool) krampe põhjustavat toimet.

Samaaegne ravi tramadooli ja serotonergiliste ravimitega, näiteks selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI), MAO inhibiitorite (vt lõik 4.3), tritsükliliste antidepressantide ja mirtasapiiniga võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ettevaatust tuleb rakendada tramadooli samaaegsel kasutamisel kumariini derivaatidega (nt varfariin) kuna mõnel patsiendil on teatatud suurenenud INR'ist koos ulatuslike veritsustega ja ekhümoosidega.

Teised teadaolevalt CYP3A4 inhibeerivad ravimid nagu ketokonasool ja erütromütsiin võivad inhibeerida tramadooli metabolismi (N-desmetüleerumist) ja ilmselt ka aktiivse O-desmetüleeritud metaboliidi metabolismi. Nende koostoimete kliinilist tähtsust ei ole uuritud (vt lõik 4.8).

Väheste uuringute tulemused on näidanud pre- ja postoperatiivse antiemeetilise toimega 5-HT3 antagonistiga ondansetrooni manustamisel postoperatiivse valu patsientidel suurenenud tramadooli vajadust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetes väga suurte tramadooli annustega ilmnes toime organite arengule, luustumisele ja sünnijärgsele suuremusele. Tramadool läbib platsentaarbarjääri. Tramadooli ohutuse kohta rasedatel puuduvad täpsed andmed. Seetõttu ei tohi tramadooli rasedatel kasutada.

Tramadooli manustamine enne sünnitust või sünnituse ajal ei mõjuta emaka kontraktiilsust. Vastsündinul võib ravim kutsuda esile hingamissageduse muutusi, mis ei ole enamasti kliiniliselt olulised. Krooniline kasutamine raseduse ajal võib tekitada vastsündinul ärajätusümptomeid.

Imetamine

Ligikaudu 0,1% emale manustatud tramadooli annusest eritub rinnapiima. Kui imetav ema kasutab tramadooli suukaudselt annuses kuni 400 mg ööpäevas, satub vahetul sünnitusjärgsel perioodil rinnapiima kaudu imiku organismi tramadooli keskmiselt 3% emale vastavalt tema kehakaalule määratud ja manustatud annusest. Sel põhjusel ei tohi tramadooli kasutada imetamise ajal või tuleb imetamine tramadoolravi ajaks katkestada. Pärast ühekordse tramadooli annuse manustamist ei ole üldiselt imetamist vaja katkestada.

Fertiilsus

Turuletulekujärgne seire ei näita tramadooli toimet fertiilsusele. Loomkatsed ei näita tramadooli toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ka vastavalt juhiste kasutamisel võib tramadool põhjustada selliseid toimeid nagu uimasus, pearinglus ning vähenenud reaktsioonivõime, mis mõjutavad sõiduki juhtimise ja masinatega töötamise võimet. See kehtib eriti juhul, kui tramadooli kasutatakse koos teiste psühhotroopsete ainete, nt alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedused on klassifitseeritud järgmiselt:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on iiveldus ja pearinglus, neid on esinenud enam kui 10% patsientidest.

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired				Allergilised reaktsioonid (nt düspnoe, bronhospasm, vilisev hingamine, angioneurootiline	

				turse) ja anafülaksia	
Ainevahetus- ja toitumishäired				Söögiisu muutused	Hüpoglükeemia
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus, unehäired, deliirium, ärevus ja hirmuunenäod. Meeleolu muutused (tavaliselt eufooria, vahetevahel düsfooria), aktiivsuse muutused (harilikult supressioon, harva aktiivsuse suurenemine) ja kognitiivse ning sensoorse tundlikkuse muutused (nt otsustusvõime ja tajuhäired) ¹ Ravimisohtuvus Ravimi ärajätunäht ²	
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Peavalu, unisus		Kõnehäired, paresteesia, treemor, krampid ³ , tahtmatud lihaste tõmbused, koordinatsiooni häired, süngoop	Serotoniini-sündroom
Silma kahjustused				Mioos, müdriaas, ähmane nägemine	
Südame häired			Kardiovaskulaarse regulatsiooni häired (palpitatsioonid, tahhükardia) ⁴	Bradükardia	
Vaskulaarsed häired			Kardiovaskulaarse regulatsiooni häired (posturaalne hüpotensioon või kardiovaskulaarne kollaps) ⁴		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Respiratoorne depressioon ⁵ , düspnoe Astma ägenemine ⁶	Luksumine
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhukinnisus, suukuivus, oksendamine	Öökimine, seedetrakti ärritus (raskustunne kõhus, kõhugaasid), diarröa		
Maksa ja					Üksikutel

sapiteede häired					juhtudel on teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Higistamine	Nahareaktsioonid (nt sügelus, lööve, urtikaaria)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Lihasnõrkus	
Neerude ja kuseteede häired				Urineerimishäired (düsuuria ja uriini peetus)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus			
Uuringud				Vererõhu tõus	

¹ Psüühilised kõrvaltoimed võivad ilmned pärast tramadooli manustamist ja varieeruvad individuaalselt intensiivsuse ja olemuse poolest (sõltuvalt isiksusest ja ravi kestvusest).

² Ravimi ärajätunähud on sarnased opiaatide ärajätunähtudele: rahutus, ärevus, närvilisus, unetus, hüperkineesia, treemor ja seedetrakti sümptomid. Teisteks väga harva esinenud tramadoolravi katkestamise sümptomiteks on paanikahood, raskekujuline ärevus, hallutsinatsioonid, paresteesia, tinnitus ja ebaharilikud KNS'i häired (segasusseisund, hallutsinatsioonid, depersonalisatsioon, derealisatsioon, paranoia).

³ Krambid ilmnevad peamiselt pärast tramadooli suurte annuste manustamist või pärast samaaegset ravi krambiläve alandavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

⁴ Need kõrvaltoimed võivad esineda eelkõige intravenoosel manustamisel ja füüsilise stressi all kannatavatel patsientidel.

⁵ Kui ületatakse soovituslikke annuseid või kui kasutatakse teisi kesknärvisüsteemi pärssivaid ravimeid (vt lõik 4.5), võib tekkida respiratoorne depressioon.

⁶ Põhjuslik seos tramadooliga ei ole kindlaks tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Tramadooli üleannustamise sümptomid on enamjaolt sarased teiste tsentraalse toimega analgeetikumidele (opioidid). Eelkõige esinevad miaoos, oksendamine, kardiovaskulaarne kollaps, teadvuse hägunesimine kuni koomani, krambid ja hingamisdepressioon kuni hingamisseiskuseni. Teatatud on ka serotoniinisündroomist.

Ravi

Rakendada tuleb üldiseid esmaabi võtteid. Hoida hingamisteed avatud (aspiratsioon!), kunstlik hingamine, vereringe toetamine vastavalt sümptomitele. Hingamisdepressiooni antidoot on naloksoon. Loomkatsetes puudus naloksoonil krampide vastane toime. Sel juhul tuleb manustada intravenooselt diasepaami.

Suukaudse üleannustamise korral on soovitatud aktiivsõe manustamine või maoloputus 2 tunni jooksul pärast tramadooli võtmist. Hilisem seedetrakti puhastus võib osutuda kasulikuks vaid juhul, kui mürgistus on tekkinud väga suurte annuste või toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi sisse võtmisel.

Tramadool elimineerub vereseerumist hemodialüüsil või hemofiltratsioonil ainult vähesel määral. Seega ei piisa ägeda mürgituse korral Tramadol Krka'ga detoksikatsiooni saavutamiseks ainult hemodialüüsist või hemofiltratsioonist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: analgeetikumid, teised opioidid, ATC-kood: N02AX02

Toimemehhanism

Tramadool on tsentraalselt toimiv opioidanalgeetikum. Tramadool on mitteselektiivne μ -(müü), δ - (delta) ja κ -(kapa) opioidretseptorite agonist, millel on suurem afiinsus μ -retseptorite suhtes. Valuvaigistavat toimet aitavad tugevdada neuronite noradrenaliini tagasihaarde inhibeerimine ja serotoniini vabanemise suurendamine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tramadoolil on ka kõhavastane toime. Erinevalt morfiinist ei ole tramadoolil analgeetilistes annustes hingamist pidurdavat toimet. Ka seedetrakti motoorika on vähem mõjutatud. Toime südameveresoonele on vähene. Tramadooli toime on ekvivalentne 1/10 kuni 1/6 morfiini omaga.

Lapsed

Tramadooli enteraalset ja parenteraalset manustamist on uuritud kliinilistes uuringutes, millesse oli kaasatud üle 2000 pediaatrilise patsiendi vanuses vastündinustest kuni 17 eluaastani. Nendes uuringutes vaadeldud valuravi näidustused hõlmasid valu pärast kirurgilist (peamiselt kõhukoopa) operatsiooni, pärast kirurgilisi hambaekstraktsioone, luumurdudest, põletustest ja traumadest tingitud valu ning ka teisi valuseisundeid, mis nõuavad analgeetilist ravi tõenäoliselt vähemalt 7 päeva kestel.

Leiti, et tramadooli ühekordsete annuste kuni 2 mg/kg või korduvannuste kuni 8 mg/kg ööpäevas (maksimaalselt kuni 400 mg ööpäevas) efektiivsus oli parem kui platseebol ning parem või võrdväärne paratsetamooli, nalbufiini, petidiini või väikeste morfiini annuste puhul täheldatuga. Läbiviidud uuringud kinnitasid tramadooli efektiivsust. Tramadooli ohutusprofiil oli täiskasvanutel ja üle 1-aastastel pediaatrilistel patsientidel sarnane (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub tramadoolvesinikkloriid ligikaudu 90%. Absoluutne biosaadavus on keskmiselt ligikaudu 70% sõltumata samaaegsest toidu tarvitamisest. Erinevus imendunud tramadooli ja metaboliseerumata vaba tramadooli vahel on ilmselt põhjustatud nõrgast esmase passaaži mõjust. Esmase passaaži efekt on pärast suukaudset manustamist maksimaalselt 30%.

Jaotumine

Pärast 100 mg vedelal kujul tramadoolvesinikkloriidi suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon C_{max} 309±90 ng/ml 1,2 tunni möödudes. Pärast sama annuse tahke vormi manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon C_{max} 280±49 ng/ml 2 tunni möödudes.

Tramadoolil on kõrge koeafiinsus ($V_{d,\beta}$ = 203±40 l). Seondumine plasmavalkudega on ligikaudu 20%. Tramadool läbib hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri. Ravimit ja tema O-desmetüleeritud derivaati on rinnapiimas leitud väga väikeses koguses (vastavalt 0,1% ja 0,02% manustatud annusest).

Biotransformatsioon

Tramadool metaboliseeritakse inimesel peamiselt N- ja O-desmetüleerimise teel ja O-desmetüleerimise saaduste konjugeerimisel glükuroonhappega. Ainult O-desmetüültramadool on

farmakoloogiliselt aktiivne. Teiste metaboliitide vahel eksisteerivad suured kvantitatiivsed erinevused. Senini on uriinis avastatud 11 metaboliiti. Loomkatsed on näidanud, et O-desmetüültramadool on 2...4 korda aktiivsem kui lähteaine. O-desmetüültramadooli poolväärtusaeg $t_{1/2,\beta}$ (6 tervel katseisikul) on 7,9 tundi (5,4...9,6 tundi), mis on peaaegu sama kui tramadoolil.

Tramadooli biotransformatsioonis osalevate isoen süümide CYP3A4 ja CYP2D6 (ühe või mõlema tüübi) inhibeerimine võib mõjutada tramadooli või selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni.

Eritumine

Tramadool ja selle metaboliidid elimineeritakse peaaegu täielikult neerude kaudu. Kumulatiivne eliminatsioon uriiniga on 90% manustatud annusest. Eliminatsiooni poolväärtusaeg $t_{1/2,\beta}$ on keskmiselt 6 tundi olenemata manustamisviisist.

Üle 75-aastastel patsientidel võib poolväärtusaeg pikeneda keskmiselt 1,4 korda.

Maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib terminaalne poolväärtusaeg olla pisut pikenenud. Maksatsirroosiga patsientidel on määratud tramadooli poolväärtusajaks $13,3 \pm 4,9$ tundi ja O-desmetüültramadooli poolväärtusajaks $18,5 \pm 9,4$ tundi, äärmuslikel juhtudel vastavalt 22,3 tundi ja 36 tundi. Neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens $< 5 \text{ ml/min}$) esinesid poolväärtusajad $11 \pm 3,2$ tundi ja $16,9 \pm 3$ tundi, äärmuslikel juhtudel vastavalt 19,5 tundi ja 43,2 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tramadoolil farmakokineetiline profiil terapeutilise annuse vahemikus on lineaarne.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Seerumikontsentratsioonide ja analgeetilise aktiivsuse suhe sõltub annusest, kuid üksikudel juhtudel esinevad siiski suured erinevused. Üldiselt on efektiivne seerumikontsentratsioon 100...300 ng/ml.

Lapsed

Leiti, et tramadooli ja O-desmetüültramadooli farmakokineetika pärast ühekordset ja korduvat suukaudset manustamist 1...16-aastastele lastele oli üldiselt sarnane täiskasvanutel täheldatud farmakokineetikaga, kui annus kohandati kehakaaluga, kuid suurem indiviididevaheline varieeruvus esines 8-aastastel ja noorematel lastel.

Alla 1-aastastel lastel on tramadooli ja O-desmetüültramadooli farmakokineetikat uuritud, kuid ei ole täielikult iseloomustatud. Seda vanusegruppi hõlmanud uuringutest saadud teave osutab asjaolule, et vastsündinutel suureneb pidevalt CYP2D6 kaudu O-desmetüültramadooli moodustumise määr ning täiskasvanu CYP2D6 aktiivsuse tase saavutatakse oletatavasti ligikaudu 1 aasta vanuselt. Lisaks sellele võivad ebaküpsed glükuronisatsioonisüsteemid ja ebaküps neerufunktsioon põhjustada alla 1-aastastel lastel O-desmetüültramadooli aeglast eritumist ja akumulierumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hematoloogilised, kliinilis-keemilised ja histoloogilised uuringud tramadooli korduval suukaudsel ja veenisisesel manustamisel rottidele ja koertele 6...26 nädala jooksul ja 12-kuulisel suukaudsel manustamisel koertele ei näidanud mingeid toimeainega seotud muutusi. Kesknärvisüsteemi nähud (rahutus, süljeerituse suurenemine, krambid ja vähenenud kaaluiv) esinesid ainult suurte annuste korral, mis ületasid märkimisväärselt terapeutilisi annuseid. Rotid ja koerad talusid ilma kõrvalnähtudeta suukaudseid annuseid vastavalt 20 mg/kg ja 10 mg/kg kehakaalu kohta ja koerad rektaalselt manustatud annuseid 20 mg/kg kehakaalu kohta.

Tramadooli annused alates 50 mg/kg ööpäevas põhjustasid emastele rottidele toksilist toimet ja suurendasid sünnijärgset suremust. Järglastel ilmnesid arenguhäired luustumishäiretena ning hilinenud silmade ja vaginaalse avanemisena. Mõju isasrottide fertiilsusele puudus. Pärast suurte annuste (alates 50 mg/kg ööpäevas) manustamist emasloomade rasestumise määr vähenes.

Emastel küülikutel ilmnesid toksilised toimed alates annusest 125 mg/kg ja järglastel esinesid skeletianomaaliad.

Mõned *in vitro* testid on viidanud mutageensetele toimetele. *In vivo* uuringud sellist toimet ei ole

näidanud. Seni teadaolevate andmete põhjal on tramadool klassifitseeritud kui mittemutageenne aine.

Tramadoolvesinikkloriidi tumorigeense toime uuringud on läbi viidud rottidel ja hiirtel. Uuring rottidel ei näidanud kasvajate esinemissageduse suurenemist seoses tramadooliga. Uuring hiirtel näitas isasloomadel suuremat maksarakkude adenoomide esinemissagedust (annusest sõltuv, mitteoluline järk-järguline tõus alates annusest 15 mg/kg) ja emasloomadel kõigis annuserühmades kopsukasvajate sageduse suurenemist (oluline, kuid annusest mittedõltuv).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E461)

Naatriumtärklisglükolaat

Talk (E553b)

Magneesiumstearaat (E470b)

Kapsli kest:

Titaandioksiid (E171)

Indigokarmiin

Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (Al-foolium / PVC-foolium): 20 kapslit pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

139596

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021