

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tramadol Krka, 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab toimeainena 100 mg tramadoolvesinikkloriidi, mis vastab 87,84 mg tramadoolile.

INN. *Tramadolum*

Taedaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Tabletid on valged, ovaalsed, kaksikkumerad ja õhukese polümeerikilega kaetud.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Mõõdukas ja tugev valu täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annused kohandatakse vastavalt valu tugevusele ning patsiendi individuaalsele ravivastusele. Üldiselt peaks kasutama madalaimat toimivat annust. Ööpäevane koguannus 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*

Soovitav algannus on 100 mg tramadoolvesinikkloriidi kaks korda ööpäevas, hommikul ja õhtul. Kui vajalik on väiksem kui 100 mg algannus, tuleb kasutada mõnda teist tramadoolvesinikkloriidi sisaldavat ravimpreparaati. Kui valuvaigistav toime ei ole piisav, võib tramadoolvesinikkloriidi annust suurendada kuni 200 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

##### *Lapsed*

Tramadol Krka ei sobi alla 12-aastastele lastele.

##### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole tavaliselt vajalik kuni 75-aastastel, kui puudub kliiniliselt väljendunud maksa- või neerupuudulikkus. Eakatel üle 75-aastastel patsientidel võib eliminatsioon olla prolongeeritud. Seetõttu tuleb vajadusel manustamisintervalli pikendada vastavalt patsiendi vajadustele.

##### *Neerupuudulikkus/dialüüs ja maksapuudulikkus*

Neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsientidel on tramadooli eliminatsioon aeglustunud. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt kaaluda manustamisintervalli pikendamist vastavalt patsiendi vajadustele. Raske neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette soovitatav kasutada.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid 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 opioidsõltuvatel patsientidel, peatraumade, šoki, teadmata põhjusel tekkinud teadvusehägumise, hingamiskeskuse või hingamisfunktsiooni häirete, koljusisese rõhu suurenemise korral.

Opioidide suhtes tundlikel patsientidel peab tramadooli kasutama ettevaatusega.

Tramadooli soovitatud annustes kasutanud patsientidel on teatatud krambijuhtudest. Krampide risk võib suurenedä 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 uneapnoed ja uneaegset hüpokseemiat. Opioidide kasutamine suurendab tsentraalse uneapnoe tekkeriski annusest sõltuvalt. Tsentraalse uneapnoega 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 opioidisõltuvatele 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.

#### *Tramadol Krka sisaldab laktoosi*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

### **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.

Tramadol 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 tekitada krampe ja suurendada selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI), tritsükliliste antidepressantide, psühhoosivastaste ravimite ja teiste krambiläve alandavate ravimite (nt bupropioon, mirtasapiin, tetrahüdrokannabinool) krampetekitavat toimet.

Tramadooli koosmanustamisel serotonergiliste ravimitega [nt selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI), MAO-inhibiitorid (vt lõik 4.3), tritsüklilised antidepressandid ja mirtasapiin] võib tekkida serotoniinisündroom, 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-HT<sub>3</sub> antagonistiga ondansetrooni manustamisel postoperatiivse valuga patsientidel suurenenud tramadooli vajadust.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Loomkatsetes väga suurte tramadooli annustega ilmnas toime organite arengule, luustumisele ja sünnijärgsele suremusele. 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) <sup>1</sup> Ravimisõltuvus Ravimi ärajätunäht <sup>2</sup> |  |
| Närvisüsteemi häired                             | Pearinglus | Peavalu, unisus                      |  | Kõnehäired, paresteesia, treemor, krambid <sup>3</sup> , tahtmatud lihaste tõmbused, koordinatsiooni häired, süngoop.   | Serotoniini-sündroom   |
| Silma kahjustused                                |            |                                      |  | Mioos, müdriaas, ähmane nägemine  |  |
| Südame häired                                    |            |                                      | Kardiovaskulaarse regulatsiooni häired (palpitatsioonid, tahhükardia) <sup>4</sup>                           | Bradükardia   |  |
| Vaskulaarsed häired                              |            |                                      | Kardiovaskulaarse regulatsiooni häired (posturaalne hüpotensioon või kardiovaskulaarne kollaps) <sup>4</sup> |   |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |            |                                      |  | Respiratoorne depressioon <sup>5</sup> , düspnoe. Astma ägenemine <sup>6</sup>  | Luksumine  |
| Seedetrakti häired                               | Iiveldus   | Kõhukinnisus, suukuivus, oksendamine | Õökimine, seedetrakti ärritus (raskustunne kõhus, kõhugaasid), diarröa                                       |   |  |
| Maksa ja sapiteede häired                        |            |                                      |  |   | Üksikutel 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                                 |  |

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

<sup>2</sup> 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).

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

<sup>4</sup> Need kõrvaltoimed võivad esineda eelkõige intravenoosel manustamisel ja füüsilise stressi all kannatavatel patsientidel.

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

<sup>6</sup> Põhjuslik seos tramadooliga ei ole kindlaks tehtud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Tramadooli üleannustamise sümptomid on enamjaolt sarnased teiste tsentraalse toimega analgeetikumidele (opioiidid). Eelkõige esinevad miaoos, oksendamine, kardiovaskulaarne kollaps, teadvuse hägumine 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 osutada 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  $\mu$ -(müü),  $\delta$ - (delta) ja  $\kappa$ -(kapa) opioidretseptorite agonist, millel on suurem afiinsus  $\mu$ -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 südameveresoonkonda on vähene. Tramadooli toime on ekvivalentne 1/10 (üks kümnendik) kuni 1/6 (üks kuuendik) morfiini omaga.

### Lapsed

Tramadooli enteralse ja parenteraalse manustamise toimeid on uuritud kliinilistes uuringutes, millesse oli kaasatud üle 2000 lapse vastsündinueast kuni 17 aasta vanuseni. 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 lastel 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 prolungeeritud toimega tramadoolvesinikkloriidi suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon  $C_{max}$  141±40 ng/ml 4,9 tunni möödudes. Pärast 200 mg prolungeeritud toimega tramadoolvesinikkloriidi manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon  $C_{max}$  260±62 ng/ml 4,8 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 isoensüümide 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±4,9 tundi ja O-desmetüültramadooli poolväärtusajaks 18,5±9,4 tundi, äärmuslikel juhtudel vastavalt 22,3 tundi ja 36 tundi. Neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens <5ml/min) esinesid poolväärtusajad 11±3,2 tundi ja 16,9±3 tundi, äärmuslikel juhtudel vastavalt 19,5 tundi ja 43,2 tundi.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Tramadooli farmakokineetiline profiil terapeutilise annuse vahemikus on lineaarne.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Seerumikontsentratsioonide ja analgeetilise aktiivsuse suhe sõltub annusest, kuid üksikutel 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 kehakaalule, kuid suurem individidevaheline 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 vastündinutel suureneb pidevalt CYP2D6 kaudu O-desmetüültramadooli moodustumise määr ning täiskasvanu CYP2D6 aktiivsuse tase saavutatakse oletatavasti ligikaudu 1 aasta vanuselt. Lisaks sellele võivad ebaküpsed glükuronisatsioonüsteemid ja ebaküps neerufunktsioon põhjustada alla 1-aastastel lastel O-desmetüültramadooli aeglast eritumist ja akumuleerumist.

## **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 (rahatus, süljeerituse suurenemine, krambid ja vähenenud kaaluiv) esinesid ainult suurte annuste korral, mis ületasid märkimisväärselt terapeutilisi annuseid. Rotid ja koerad talusid ilma mingite 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 mittesõltuv).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Hüpromelloos 4000  
Hüpromelloos 100000  
Povidoon  
Kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos 6  
Talk  
Makrogool 6000  
Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid Al/PVC blisterpakendis – 30 tk.

### **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**

331200

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.10.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2021