

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mabron, 50 mg/ml süste- või infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse 1 ml sisaldab 50 mg tramadoolvesinikkloriidi.

INN. *Tramadolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 1 ml süstelahust sisaldab 0,7 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Merevaigukollasest klaasist ampull sisaldab selget, värvitut, steriilset süste- või infusioonilahust

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõdukas ja tugev valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sarnaselt kõikide analgeetikumidega tuleb annust kohandada vastavalt valu tugevusele ja patsiendi individuaalsele tundlikkusele. Üldjuhul tuleb analgeesiaks valida väikseim toimiv annus. Maksimaalset ööpäevast annust 400 mg tramadoolvesinikkloriidi ei tohi ületada, välja arvatud spetsiifilistes kliinilistes olukordades.

Kui pole teisiti määratud, tuleb Mabron'i manustada järgnevalt:

Täiskasvanud :

Tavaline annus on 50 või 100 mg 4...6 tunni järel. Intravenoosne süste tuleb teha aeglaselt, 2...3 minuti jooksul. Postoperatiivse valu korral manustatakse algselt boolusannus 100 mg. 60 minuti jooksul pärast algset boolust võib iga 10...20 minuti järel manustada järgmised 50 mg-sed annused, kokku kuni 250 mg, sh ka algne boolusannus. Seejärel võib iga 4...6 tunni järel manustada 50...100 mg, ööpäevas kokku kuni 400 mg.

Lapsed

Üle 12-aastased noorukid: samad annused nagu täiskasvanutele.

Üle 1-aastased lapsed: tramadoolvesinikkloriidi soovitatav ühekordne annus on 1 mg/kg kuni 2 mg/kg kehakaalu kohta. Ööpäevas ei tohi manustada rohkem kui 8 mg tramadoolvesinikkloriidi kg kehakaalu kohta või 400 mg tramadoolvesinikkloriidi, ükskõik kumb annus osutub väiksemaks.

Eakad. Kuni 75-aastastel patsientidel ei ole tavaliselt vaja annust kohandada, kui puudub kliiniliselt väljendunud maksa- või neerupuudulikkus. Üle 75-aastastel eakatel patsientidel võib eritumine

aeglustuda. Seetõttu tuleb vajaduse korral pikendada manustamisintervalli vastavalt patsiendi vajadustele.

Neerupuudulikkuse/dialüüsi ja maksapuudulikkusega patsiendid

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

Manustamisviis

Süstelahus süstitakse aeglaselt või lahjendatakse infusioonilahuseks ja infundeeritakse.

Lahust võib manustada intramuskulaarse, intravenoosse, subkutaanse süstena või intravenoosse infusioonina.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Manustamise kestvus

Tramadooli ei tohi mingil juhul kasutada kauem, kui püsib otsene vajadus. Kui tramadooli korduv manustamine või pikaajaline ravi on haiguse iseloomu ja raskuse tõttu vajalik, peab rakendama hoolikat regulaarset jälgimist (koos ravi katkestamisega, kui võimalik), et hinnata, kas ravi jätkamine on vajalik.

4.3 Vastunäidustused

Mabron on vastunäidustatud:

- ülitundlikkuse korral toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- ägeda mürgistuse korral alkoholi, uinutite, opioidide või psühhotroopsete ravimitega;
- patsientidel, kes kasutavad monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoreid või kes on neid viimase 14 päeva jooksul kasutanud (vt lõik 4.5)
- epilepsiaga patsientidel, kes ei ole raviga adekvaatselt kontrollitud narkootikumide ärajätusümptomite raviks

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tramadooli tohib ainult erilise ettevaatusega kasutada opioidsõltuvusega, ajutraumaga, šokis, teadmata põhjusega teadvusetusega, hingamiskeskuse häiretega ja suurenenud koljusisese rõhuga patsientidel.

Opiaatidele tundlikel patsientidel tuleb tramadooli kasutada ettevaatlikult.

Ettevaatlikus on vajalik pärsitud hingamisega patsientidega või juhul, kui kaasvalt on manustatud KNS depressante (vt lõik 4.5) või kui soovitatud annuseid on oluliselt ületatud (vt lõik 4.9), sest sellistes situatsioonides ei saa hingamise depressiooni vältida.

On teatatud krampihogudest tramadooli soovitatavas annuses kasutataval haigetel. Risk krampide tekkeks võib suurened, kui ületatakse tramadooli soovitatavat maksimaalset annust (400 mg). Peale selle võib tramadool suurendada krampide tekke riski patsientidel, kes kasutavad teisi krambiläve alandavaid ravimeid (vt lõik 4.5). Epilepsiaga või krampidele tundlikel patsientidel tohib raviks tramadooli kasutada ainult väga mõjuvatel põhjustel.

Võib tekkida tolerantsus, vaimne ja füüsiline sõltuvus, eriti pärast pikaajalist kasutamist. Ravimite kuritarvitamisele kalduvatel patsientidel või ravimsõltlastel tuleb ravi tramadooliga viia läbi ainult lühiajaliselt hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes.

Tramadool ei sobi asendusravimiks opioidsõltuvatele patsientidele. Kuigi ta on opioidagonist, ei pärsi ta morfiini võõrutusnähtusid.

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

Sedatiivsete ravimite nagu bensodiasepiinide või sarnaste ainete samaaegse kasutamise risk:

Sedatiivsete ravimite nagu bensodiasepiinide või sarnaste ainete ja tramadooli samaaegne kasutamine võib põhjustada sedatsiooni, respiratoorset depressiooni, koomat või lõppeda surmaga. Nende riskide

tõttu tohib opioide koos bensodiasepiinidega välja kirjutada ainult patsientidele, kellel puuduvad alternatiivsed ravivõimalused.

Kui otsustatakse tramadooli kasutada koos sedatiivsete ravimitega, tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust ning ravi kestus peab olema võimalikult lühike.

Patsiente tuleb jälgida hoolikalt respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni sümptomite suhtes. Sellega seoses on soovitatav teavitada nii patsiente kui nende hooldajaid, et nad oskaksid neid sümptome märgata (vt lõik 4.5).

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 opioidimürgistuse sümptomeid.

See ravim sisaldab 1 ml kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, st on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Patsientidel, kes on 14 päeva jooksul enne opioid petidiini manustamist saanud ravi MAO inhibiitoritega, võib tekkida eluohtlik koostoime kesknärvisüsteemi tasemel, koos respiratoorse ja kardiovaskulaarse haaratusega. Sarnast koostoimet MAO inhibiitoritega ei saa välistada ka tramadooli ravi puhul.

Tramadooli manustamisel samaaegselt kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega (sh alkoholiga) võivad KNS toimed tugevneda (vt lõik 4.8).

Senised farmakokineetiliste uuringute tulemused on näidanud, et tsimetidiini (ensüümi inhibiitor) eelnev või kaasuv manustamine ei tekita tõenäoliselt kliiniliselt olulisi koostoimeid. Karbamasepiini

(ensüümi indutseerija) eelnev või kaasuv manustamine võib vähendada valuvaigistavat toimet ja lühendada toimeaega.

Opioidide ja sedatiivsete ravimite nagu bensodiasepiinide ja sarnaste ravimite samaaegsel kasutamisel suureneb sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja surma tekkerisk täiendava kesknärvisüsteemi pärssiva toime tõttu. Samaaegsel kasutamisel tuleb piirata annust ja ravi kestust (vt lõik 4.4).

Tramadool võib põhjustada krampe ja tugevdada selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRIid), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRIid), 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 (SSRIid), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRIid), MAO inhibiitorite (vt lõik 4.3), tritsükliliste antidepressantide ja mirtasapiiniga võib põhjustada serotoniinimürgistust.

Kui täheldatakse midagi järgnevast, on tõenäoliselt tegemist serotoniinisündroomiga:

- Spontaanne kloonus
- Indutseeritav või okulaarne kloonus koos rahutuse või higistamisega
- Värinad ja hüperrefleksia
- Hüpertoonia ja kehatemperatuur > 38°C ning indutseeritav või okulaarne kloonus.

Serotonergiliste ravimite ärajätmine toob tavaliselt kaasa kiire paranemise. Ravi sõltub sümptomite tüübist ja raskusastmest.

Ettevaatlik tuleb olla tramadooli koosmanustamisel kumariini derivaatidega (nt varfariin), kuna see võib mõnedel patsientidel põhjustada INR tõusu ning ekhümoose.

Teised ravimid, mis teadaolevalt inhibeerivad CYP3A4, näiteks ketokonasool ja erütromütsiin, võivad inhibeerida tramadooli metabolismi (N-demetüleerimine) ja tõenäoliselt ka aktiivse O-demetüleeritud metaboliidi metabolismi. Selle koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud (vt lõik 4.8).

Antiemetilise 5-HT₃ antagonisti ondansetrooniga läbi viidud piiratud arvu pre- ja postoperatiivsete uuringute käigus täheldati, et postoperatiivse valu kupeerimiseks vajatakse tramadooli suuremaid annuseid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus.

Väga suurtes annustes kasutatuna mõjutas tramadool katseloomadel organite arengut, luustumist ja vastsündinute suremust. Tramadool läbib platsentaarbarjääri. Tramadooli kasutamise ohtuse kohta raseduse ajal on ebapiisavad andmed. Seetõttu ei tohi Mabron'i rasedatel naistel kasutada.

Enne sünnitust või sünnituse ajal manustatud tramadool ei mõjuta emaka kontraktiilsust.

Vastsündinutel võib see tekitada muutusi hingamissageduses, mis enamasti ei ole kliiniliselt olulised muutused. Krooniline kasutamine raseduse ajal võib tekitada vastsündinul ärajätunähte.

Imetamine.

Ligikaudu 0,1% emale manustatud tramadooli annusest eritub rinnapiima. Kui imetav ema kasutab tramadooli suukaudselt annuses kuni 400 mg ööpäevas, satub vahetel 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 tramadooli ravi ajaks katkestada. Pärast ühekordse tramadooli annuse manustamist ei ole üldiselt imetamist vaja katkestada.

Fertiilsus

Turuletulekujärgselt ei ole täheldatud tramadooli mõju viljakusele. Loomkatsed ei ole näidanud tramadooli mõju viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isegi kui tramadooli võetakse vastavalt juhistele, võib see põhjustada selliseid toimeid nagu uimasus ja peeringlus ning seetõttu võib see mõjutada autojuhi või masinatega töötava inimese reaktsioonivõimet. Toime on eriti tugev juhul, kui ravimit võetakse samaaegselt psühhotroopsete ainetega, eriti alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid on sagedamini esinenud ravimi kiire veenisisese manustamise korral, seetõttu tuleb sellest hoiduda.

Kõige sagedasemini teatatud kõrvaltoimeteks on iiveldus ja peeringlus, mõlemat esineb enam kui 10% patsientidest.

Esinemissagedused on defineeritud 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Südame häired:

Aeg-ajalt: kardiovaskulaarsed häired (palpitatsioonid, tahhükardia). Need kõrvaltoimed võivad eriti esineda intravenoosel manustamisel ja füüsilise stressi all kannatavatel patsientidel.

Harv: bradükardia

Uuringud:

Harv: vererõhu tõus

Vaskulaarsed häired:

Aeg-ajalt: kardiovaskulaarsed häired (posturaalne hüpotensioon või kardiovaskulaarne kollaps). Need kõrvaltoimed võivad eriti esineda intravenoosel manustamisel ja füüsilise stressi all kannatavatel patsientidel.

Ainevahetus-ja toitumishäired:

Harv: söögiisu muutused

Teadmata: hüpoglükeemia

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: hingamise pärssumine, düspnoe

Kui märkimisväärselt ületatakse soovitatud annuseid ja kaasuvalt manustatakse teisi KNS pärssivaid ravimeid (vt lõik 4.5) või tekkida hingamise pärssumine.

On teatatud astma süvenemisest, kuigi põhjuslik seos tramadoolvesinikkloriidiga ei ole kindel.

Närvisüsteemi häired:

Väga sage: peeringlus

Sage: peavalu, unisus

Harv: paresteesia, treemor, epileptilised krambihood, tahtmatud lihaskontraktsioonid, koordinatsiooni häired, süngoop, kõnehäired.

Krambid tekivad peamiselt pärast tramadooli suurte annuste manustamist või pärast samaaegset ravimite manustamist, mis võivad langetada krambiläve (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Psühhiaatrilised häired:

Harv: hallutsinatsioonid, segasus, unehäired, deliirium, ärevus ja hirmuunenäod. Tramadooli manustamise järgselt võivad tekkida psüühilised kõrvaltoimed, mis oma tugevuse osas on

individuaalselt erinevad (sõltuvalt patsiendist ja ravimi kasutamise kestusest). Siia kuuluvad meeleoluhäired (tavaliselt ülev meeleolu, harva düsfooria), aktiivsuse muutused (enamasti pidurdus, aeg-ajalt aktiivsuse tõus) ning kognitiivsed ja sensoorsed muutused (nt otsustusvõime muutus, taju muutused). Võib esineda ravimsõltuvuse teket. Ravimi ärajätusündroomi sümptomid, mis tekivad, võivad olla sarnased opiaatide ärajätunähtud: agiteeritus, ärevus, närvilisus, unetus, hüperkineesia, treemor ja seedetrakti nähud. Teised väga harva esinevad tramadooli ärajätunähud on: paanikahood, tugev ärevus, hallutsinatsioonid, paresteesia, tinnitus ja ebaharilikud KNS nähud (st segasus, meelepetted, depersonalisatsioon, derealisatsioon, paranoia).

Silma kahjustused:

Harv: mioos, müdriaas, ähmane nägemine.

Seedetrakti häired:

Väga sage: iiveldus.

Sage: kõhukinnisus, suukuivus, oksendamine.

Aeg-ajalt: öökimine, ebamugavustunne seederaktis (raskustunne kõhus, ülesöömise tunne), diarröa.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: higistamine.

Aeg-ajalt: naha ärritus (st sügelus, nahalööbed, urtikaaria).

Lihaskoe-, skeleti ja sidekoe kahjustused:

Harv: lihasnõrkus.

Maksa ja sapiteede häired:

Üksikjuhtudel on tramadooli terapeutiliste annuste manustamisel esinenud maksa ensüümide aktiivsuse tõusu.

Neerude ja kuseteede häired:

Harv: urineerimishäired (düsuuria ja kusepeetus).

Immuunsüsteemi häired:

Harv: allergilised reaktsioonid (nt düspnoe, bronhospasm, vilistav hingamine, angioneurootiline turse) ja anafülaksia,

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid.

Tramadoolimürgistuse korral esinevad sümptomid on põhimõtteliselt samasugused kui eeldatud teiste tsentraalsete analgeetikumide (opioidide) intoksikatsiooni korral. Nende hulka kuuluvad eeskätt mioos, oksendamine, kardiovaskulaarne kollaps, teadvusehäired kuni koomani, krampid ja hingamise pärssumine kuni hingamisseiskuseni.

Ravi.

Tuleb rakendada üldisi esmaabivõtteid. Hoida hingamisteed avatud (aspiratsioon!), hingamise ja vereringe säilitamine, sõltuvalt sümptomaatikast. Hingamisdepressiooni korral tuleb manustada antidoodina naloksooni. Loomkatsetes puudus naloksoonil krambivastane toime. Sellistel juhtudel manustatakse intravenoosselt diasepaami.

Suukaudse mürgistuse korral on aktiveeritud söe manustamine või maoloputuse teostamine seedetrakti puhastamiseks mõttekas vaid 2 tunni jooksul pärast tramadooli sissevõtmist. Hilisem seedetrakti puhastamine omab tähtsust vaid ülisuurte annustega mürgistuse korral. Tramadool elimineerub hemodialüüsi või hemofiltratsiooni teel minimaalselt. Seetõttu ei ole tramadooli ägeda mürgistuse ravi ainult hemodialüüsi või hemofiltratsiooni abil efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised opioidid, ATC-kood. N02AX02

Mabron (tramadool) on tsentraalse toimega analgeetikum, Ta on mitteselektiivne μ -, δ - ja κ -opioidretseptorite agonist, suurima afiinsusega μ -retseptorite suhtes. Teised toimemehhanismid, millel on ilmselt osa analgeetilises toimes, on noradrenaliini neuronaaalse tagasihaarde inhibeerimine ja serotoniini vabanemise soodustamine.

Tramadoolil on köha pärssiv toime. Erinevalt morfiinist ei ole tramadoolil analgeetiliste annuste laias vahemikus hingamisdepressiooni põhjustavat toimet. Samuti ei mõjuta ravim seedetrakti peristaltikat. Toime südame-veresoonkonnale on üldiselt kerge. Tramadooli tugevuseks loetakse üks kümnendik kuni üks kuuendik morfiini tugevusest.

Lapsed

Tramadooli enteralse ja parenteraalse manustamise toimeid on uuritud kliinilistes uuringutes, millesse oli kaasatud üle 2000 pediaatrilise patsiendi vanuses vastsündinust kuni 17 eluaastani. Nendes uuringutes vaadeldud valuravi näidustused hõlmasid valu pärast kirurgilist (peamiselt kõhukoopa) operatsiooni ja 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 parasetamooli, 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

Intramuskulaarse manustamise järgselt inimesele imendub tramadool kiiresti ja täielikult: maksimaalne seerumikontsentratsioon (C_{max}) saabub 45 minuti pärast ja biosaadavus on peaaegu 100%.

Lõpliku eliminatsioonifaasi poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$) oli noortel vabatahtlikel 6,0 + 1,5 tundi. Tramadooli farmakokineetika näitab kerget sõltuvust eest, vähesed muutused on kliiniliselt ebaolulised. Üle 65-aastastel patsientidel oli $t_{1/2\beta}$ suukaudsel manustamisel 6,5 + 1,7 tundi. Üle 75-aastastel vabatahtlikel oli $t_{1/2\beta}$ suukaudsel manustamisel 7,0 + 1,6 tundi.

Tramadooli biotransormatsioonis osalevate tsütokroom P450 isoensüümide CYP3A4 ja CYP2D6 (ühe või mõlema tüübi) inhibeerimine võib mõjutada tramadooli või selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni.

Kuna tramadool elimineerub nii metaboliseerimise kui neerude kaudu, võib maksa- või neerufunktsiooni häirete korral terminaalne poolväärtusaeg $t_{1/2\beta}$ olla pikenenud. Kui vähemalt üks nendest organitest funktsioneerib normaalselt, on $t_{1/2\beta}$ väärtuste suurenemine siiski suhteliselt väike. Maksatsirroosiga patsientidel on tramadooli $t_{1/2\beta}$ keskmiselt 13,3 + 4,9 tundi; neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens < 5ml/min) on see 11,0 + 3,2 tundi.

Lapsed

Leiti, et tramadooli ja O-desmetüültramadooli farmakokineetika pärast ühekordset ja korduvat suukaudset manustamist 1...16-aastastele lastele oli üldiselt sarnane täiskasvanuil täheldatud

farmakokineetikaga, kui annus kohandada kehakaalule, 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 vastsündinuil suureneb pidevalt CYP2D6 kaudu O-desmetüültramadooli moodustumise määr ning täiskasvanu CYP2D6 aktiivsuse tase saavutatakse oletatavasti umbes 1 aasta vanuselt. Lisaks sellele võivad ebaküpsed glükuronisatsiooni süsteemid ja ebaküps neerufunktsioon põhjustada alla 1-aastastel lastel O-desmetüültramadooli aeglast eritumist ja akumulierumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tramadooli korduval suukaudsel ja parenteraalsel manustamisel 6...26 nädalat rottidele ja koertele ning suukaudsel manustamisel 12 kuud jooksul koertele ei täheldatud hematoloogilistes, kliiniliskemilistes ja histoloogilistes uuringutes toimeainega seotud muutusi. Ainult nii suurte annuste korral, mis ületasid tunduvalt ravimiseks kasutatavaid annuseid, täheldati toimeid kesknärvisüsteemile: rahutus, salivatsioon, krambid ja kehakaalu langus. Rotid talusid suukaudseid annuseid 20 mg/kg ja koerad 10 mg/kg kehamassi kohta ning koerad talusid rektaalseid annuseid 20 mg/kg kehamassi kohta ilma igasuguste reaktsioonideta.

Rottidel põhjustas tramadool annuses 50 mg/kg/päevas ja üle selle toksilisi toimeid emasloomadele ja suurendas vastsündinute suremust. Esines järglaste arengupeatust luustumishäirete ning vaagna ja silmade hilinenud avanemisena. Toimet isasloomade fertiilsusele ei täheldatud. Pärast suurte annuste (alates 50 mg/kg/päevas ja rohkem) manustamist täheldati emasloomadel tiinestumise vähenemist. Küülikutel avaldusid toksilised toimed emasloomadele alates annusest 125 mg/kg ja üle selle ning järglastel tekkisid skeleti anomaaliad.

Mõnedes *in vitro* analüüsisüsteemides esines tõendeid mutageensetest toimest. *In vivo* uuringutes neid toimeid ei täheldatud. Seniseks kogutud andmete põhjal ei kuulu tramadool mutageensete ainete hulka.

Tramadoolvesinikkloriidi tumorigeenset potentsiaali tõestavad uuringud on läbi viidud rottide ja hiirtega. Uuringus rottidel ei ilmnenu ainega seotud kasvaja esinemissageduse suurenemist. Uuringus hiirtega oli isasloomadel maksarakkude adenoomide esinemissagedus suurenenud (annusest sõltuv, ebaoluline suurenemine alates annusest 15 mg/kg ja ülespoole) ja emasloomadel kopsukasvajate esinemise tõus kõigis annuserühmades (märkimisväärne, kuid annusest mittesõltuv).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat ja süstevesi.

6.2 Sobimatus

Tramadool on sobimatu (segunematu) järgmiste süstelahustega: diasepaam, diklofenak, indometatsiin, fenüülbutasoon, midasolaam, piroksikaam ja isoksikaam.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

Pärast avamist tuleb süstelahus kohe ära kasutada.

Infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul 0,9% naatriumkloriidi ja 24 tunni jooksul Ringeri lahusega temperatuuril kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis. Mitte lasta külmuda ega sügavkülmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mabron on merevaigukollasest klaasist (tüüp I) ampullis, mis sisaldab 2 ml tramadooli süstelahust 50 mg/ml. Pappkarbis on 1 või 5 ampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mabron süstelahuse ampulli avamisel tuleb järgida aseptika nõudeid. Avatud ampulli sisu tuleb koheselt ära kasutada ja allesjäänud ravim minema visata.

Kui ravimit manustatakse intravenoosselt, tuleb seda teha aeglase intravenoosse süstena või lahjendada intravenoosse infusioonilahusega ja manustada infusioonina.

Kasutamishüüsed

Süstemahu arvutamine

1) Arvutage vajamineva tramadoolvesinikkloriidi koguanus (mg): kehakaal (kg) x annus (mg/kg)

2) Arvutage süstitava, lahjendatud süstelahuse maht (ml): jagage koguanus (mg) lahjendatud lahuse asjakohase kontsentratsiooniga (mg/ml; vt allolevat tabelit).

Tabel: Mabron'i süstelahuse lahjendamine

Mabron 50 mg süstelahus + lisatav lahusti	Mabron 100 mg süstelahus + lisatav lahusti	Lahjendatud süstelahuse kontsentratsioon (mg tramadoolvesinikkloriidi/ml)
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Vastavalt oma arvutustele lahjendage Mabron ampulli sisu lisades sellele sobivat lahustit, segage ja manustage väljaarvutatud kogus lahjendatud süstelahust. Hävitage lahuse ülejääk.

48 tunni jooksul on Mabron füüsikaliselt ja keemiliselt sobiv 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahusega ning 24 tunni jooksul Ringeri lahusega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd, p.o box 1409, Limassol, CY-3505, Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

340701

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9.02.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2018