

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Olteron, 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Olteron, 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Olteron, 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 100 mg tramadoolvesinikkloriidi.
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 150 mg tramadoolvesinikkloriidi.
Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 200 mg tramadoolvesinikkloriidi.

INN. *Tramadolum*

Tedaolevat toimet omav abiaine

| | 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid | 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid | 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid |
|----------|---|---|---|
| Laktoos: | 2,38 mg | 2,37 mg | 2,34 mg |

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Olteron 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Valged, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on surutrükk „T1“. Tableti läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

Olteron 150 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Kahvatu oranžid-roosad, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on surutrükk „T2“. Tableti läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

Olteron 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Heleroosad, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on surutrükk „T3“. Tableti läbimõõt: ligikaudu 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõdukas kuni tugev valu.

Ravim on näidustatud täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus tuleb kohandada vastavalt valu tugevusele ning patsiendi individuaalsele tundlikkusele. Üldiselt tuleb valida väikseim efektiivne analgeetiline annus. Ööpäevast 400 mg

tramadoolvesinikkloriidi koguannust ei tohi ületada, v.a kliinilistel erijuhtudel.
Kui ei ole teisiti määratud, tuleb Olteron'i manustada järgmiselt:

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid

Tavaline algannus on 50...100 mg tramadoolvesinikkloriidi kaks korda ööpäevas, hommikul ja õhtul. Kui on vajalik alla 100 mg algannus, tuleb kasutada alternatiivset tramadoolvesinikkloriidi sisaldavat ravimit. Kui valuvaigistav toime ei ole piisav, võib tramadoolvesinikkloriidi annust suurendada kuni 150 mg või 200 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Lapsed

Olteron ei sobi alla 12-aastastele lastele.

Eakad

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

Neerupuudulikkus/dialüüs ja maksapuudulikkus

Neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsientidel on tramadooli eritumine aeglustunud. Nendel patsientidel tuleks hoolikalt kaaluda manustamisintervalli pikendamist vastavalt patsiendi vajadustele. Olteron toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei soovitata raske neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsientidele.

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 katkestamisega), et hinnata, kas ja millises mahus on ravi vajalik.

4.3 Vastunäidustused

Olteron 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 teadvusehägunemise, hingamiskeskuse või hingamisfunktsiooni häirete, koljusisese rõhu suurenemise korral.

Opioidide suhtes tundlikel patsientidel peab tramadooli kasutama ettevaatusega.

Tramadooli soovitatud annuseid saanud patsientidel on teatatud krambijuhtudest. Krampide risk võib suureneda soovitatava annusepiiri (400 mg ööpäevas) 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 krambihoogude 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 soovitud 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 näiteks 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 ainult lühiaegselt ja range meditsiinilise kontrolli all.

Tramadool ei sobi asendusraviks opioidisõltuvatele patsientidele. Kuigi see on opioidide agonist, ei pärsi 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 ärajätunähtude 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.

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega 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 opioid petidiini ravile eelneva 14 päeva jooksul manustati MAO-inhibiitorit, täheldati patsientidel eluohtlikke koostoimeid kesknärvisüsteemis, respiratoorses ja kardiovaskulaarses funktsioonis. Neid koostoimeid MAO-inhibiitoritega ei saa ka välistada ka ravi ajal Olteron'iga.

Tramadooli samaaegsel manustamisel teiste kesknärvisüsteemi toimivate depressantidega, kaasa arvatud alkohol, võivad tsentraalsed toimed tugevneda (vt lõik 4.8).

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.

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).

Tramadool võib tekitada krampe ja suurendada selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI), tritsükliliste antidepressantide, psühhosivastaste ravimite ja teiste krambiläve alandavate ravimite (nt bupropioon, mirtasapiin, tetrahüdrokannabinool) krampeteketavat toimet.

Tramadooli koosmanustamisel serotonergiliste ravimitega, nagu selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI), MAO-inhibiitorid (vt lõik 4.3), tritsüklilised antidepressandid ja mirtasapiin, 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-demetüleerumine) ja ilmselt ka aktiivse O-desmetüleeritud metaboliidi metabolismi. Nende koostoimete kliinilist tähtsust ei ole uuritud (vt lõik 4.8).

Vähestes uuringutes suurendas antiemeetilise toimega 5-HT₃ antagonistid ondanetrooni pre- või postoperatiivne manustamine postoperatiivse valuga patsientidel tramadooli vajadust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Väga suurte tramadooli annustega loomkatsetes ilmnes toime organite arengule, luustumisele ja vastsündinute suremusele. Tramadool läbib platsentaarbarjääri. Tramadooli ohutuse kohta rasedatel puuduvad täpsed andmed. Seega ei tohi tramadooli rasedatel naistel 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 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 katkestada ravi ajal tramadooliga. 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

Isegi võtmisel vastavalt juhistelet, võib tramadool põhjustada selliseid toimeid, nagu unisus ja pearinglus ning seetõttu häirida mootorsõiduki juhi või masinaid kasutava isiku reaktsioonivõimet. See kehtib eriti juhul, kui kasutatakse koos teiste psühhotroopsete ainete, eriti alkoholiga. See ravim võib halvendada kognitiivset funktsiooni ja mõjutada patsiendi võimet ohutult sõita.

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, mõlemad esinevad 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 | Hüpo-glükeemia |
| Psühhiaatrilised häired | | | | Hallutsinatsioonid, segasus, unehäired, deliirium, ärevus ja hirmuunenäod. Psüühilised kõrvaltoimed võivad ilmneda pärast tramadooli manustamist ja varieeruvad individuaalselt intensiivsuse ja olemuse poolest (sõltuvalt isiksusest ja ravi kestvusest). Need võivad olla meeleolu muutused (tavaliselt eufooria, vahetevahel düsfooria), aktiivsuse muutused (harilikult supressioon, harva aktiivsuse suurenemine) ja kognitiivse ning sensoorse tundlikkuse muutused (nt otsustusvõime ja taju häired). Võib ilmneda ravimsõltuvus. Võivad tekkida ravimi ärajätunähud, mis on sarnased opiaatide ärajätunähtudele, nt agiteeritus, ärevus, närvilisus, unetus, hüperkineesia, treemor ja seedetrakti sümptomid. Teisteks väga harva esinenud tramadooli ravi katkestamise sümptomiteks on paanikahood, raske ärevus, hallutsinatsioonid, paresteesia, tinnitus ja ebaharilikud KNS'i häired (nt segasus, meeletused, | |

| | | | | | |
|--|------------|-----------------|--|--|----------------------|
| | | | | depersonalisatsioon, derealisatsioon, paranoia) | |
| Närvisüsteemi häired | Pearinglus | Peavalu, unisus | | Kõnehäired, paresteesia, treemor, epileptilised krambid, tahtmatud lihaste kokkutõmbed, koordinatsiooni häired, süngoop. Krambid ilmnevad peamiselt pärast tramadooli suurte annuste manustamist või pärast samaaegset ravi krambiläve alandavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5) | Serotoniini-sündroom |
| Silma kahjustused | | | | Mioos, müdriaas, ähmane nägemine | |
| Südame häired | | | Kardiovaskulaarse regulatsiooni häired (palpitatsioonid, tahhükardia). Need kõrvaltoimed võivad esineda eelkõige intravenoosel manustamisel ja füüsilise stressi all kannatavatel patsientidel | Bradükardia | |
| Vaskulaarsed häired | | | Kardiovaskulaarse regulatsiooni häired (posturaalne hüpotensioon või kardiovaskulaarne kollaps). Need kõrvaltoimed võivad esineda eelkõige intravenoosel manustamisel ja füüsilise stressi all kannatavatel patsientidel | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | | | Respiratoorne depressioon, düspnoe. Kui ületatakse märgatavalt soovituslikke annuseid ja kasutatakse samaaegselt teisi kesknärvisüsteemi pärssivaid ravimeid (vt lõik 4.5), võib tekkida respiratoorne depressioon. Teatatud on astma | Luksumine |

| | | | | | |
|---|----------|---------------------------------------|---|---|---|
| | | | | ägenemisest, kuigi põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud | |
| Seedetrakti häired | Iiveldus | Kõhu-kinnisus, suukuivus, oksendamine | Öökimine, seedetrakti ebamugavustunne (raskustunne maos, kõhugaasid), diarröa | | |
| Maksa ja sapiteede häired | | | | | Üksikutel erandjuhtudel on teatatud maksa-ensüümide aktiivsuse suurenemisest tramadooli ravi ajal |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Higistamine | Nahareaktsioonid (nt sügelus, lööve, urtikaaria) | | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | | | Motoorne nõrkus | |
| Neerude ja kuseteede häired | | | | Urineerimishäired (düsuuria ja uriini peetus) | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Väsimus | | | |
| Uuringud | | | | Vererõhu tõus | |

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Tramadooli üleannustamise sümptomid on enamjaolt samad, mis teiste tsentraalse toimega analgeetikumide (opioidid) korral. Eelkõige esinevad mioos, oksendamine, kardiovaskulaarne kollaps, teadvuse hägunesimine kuni koomani, krampid ja hingamisdepressioon kuni hingamisseiskuseni. Teatatud on ka serotoniinisündroomist.

Ravi

Rakendada üldiseid esmaabi võtteid. Hoida hingamisteed avatud (aspiratsioon!), säilitada hingamine ja vereringe, vastavalt sümptomitele. Hingamisdepressiooni antidoot on naloksoon. Loomkatsetes puudus naloksoonil krampide vastane toime. Sel juhul tuleb manustada intravenooselt diasepaami. Suukaudse üleannustamise korral on seedetrakti puhastus aktiivsõega või maoloputus soovitatav ainult 2 tunni jooksul pärast tramadooli võtmist. Hilisem seedetrakti puhastus võib osutuda kasulikuks vaid juhul, kui mürgistus on tekkinud väga suurte annuste või toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi sissevõtmisel.

Tramadool elimineerub vereseerumist hemodialüüsil või hemofiltratsioonil ainult vähesel määral. Seega ei piisa Olteron'i ägeda mürgituse korral detoksikatsiooni saavutamiseks ainult hemodialüüsi või hemofiltratsioonist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Tramadool on tsentraalselt toimiv opioidanalgeetikum. See 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 kõhavastane toime. Erinevalt morfiinist ei ole tramadoolil analgeetilistes annustes hingamist pidurdavat toimet. Ka seedetrakti motoorika on vähem mõjutatud. Toime südameveresoonkonda on vähene. Tramadooli efektiivsus on 1/10 (üks kümnendik) kuni 1/6 (üks kuuendik) morfiini omast.

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. 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 rohkem kui 90% tramadoolvesinikkloriidist. Keskmise absoluutne biosaadavus on 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 tramadoolvesinikkloriidi prolungeeritud toimega tableti manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon C_{max} 141±40 ng/ml 4,9 tunni möödudes. Pärast 200 mg tramadoolvesinikkloriidi prolungeeritud toimega tableti 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. Toimeaine ja tema O-desmetüleeritud derivaadi väga väikeseid koguseid leitakse rinnapiimas (vastavalt 0,1% ja 0,02% manustatud annusest).

Biotransformatsioon

Tramadool metaboliseeritakse inimestel peamiselt N- ja O-demetüleerimise teel ja samuti O-demetüleerimise saaduste konjugeerimise teel 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 tervet katseisikut) on 7,9 tundi (5,4...9,6 tundi) ja see on peaaegu sama kui tramadoolil.

Tramadooli biotransformatsioonis osalevate isoensüümide CYP3A4 ja CYP2D6 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 annuse koguradioaktiivsusest. Eliminatsiooni poolväärtusaeg $t_{1/2,B}$ on ligikaudu 6 tundi, olenemata manustamisviisist. Üle 75-aastastel patsientidel võib poolväärtusaeg pikeneda ligikaudu faktori 1,4 võrra. Maksa- ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib terminaalne poolväärtusaeg olla pisut pikenenud. Maksatsirroosiga patsientidel teatati tramadooli poolväärtusajast 13,3±4,9 tundi ja O-desmetüültramadooli poolväärtusajast 18,5±9,4 tundi ning ekstreemsel juhul vastavalt 22,3 tundi ja 36 tundi. Neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens <5ml/min) esinesid poolväärtusajad vastavalt 11±3,2 tundi ja 16,9±3 tundi ning ekstreemsel juhul 19,5 tundi ja 43,2 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tramadoolil on terapeutilise annuse vahemikus lineaarne farmakokineetiline profiil.

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 ei näidanud 6...26 nädala jooksul tramadooli korduval suukaudsel ja parenteraalsel manustamisel rottidele ja koertele ning 12 kuulisel suukaudsel manustamisel koertele mingeid toimeainega seotud muutusi. Kesknärvisüsteemi nähud esinesid ainult suurte annuste korral, mis ületasid tugevalt terapeutilisi annuseid: rahutus, süljeerituse suurenemine, krambid ja vähenenud kehakaalu kasv. Rotid ja koerad talusid ilma mingite kõrvalnähtudeta suukaudseid annuseid vastavalt 20 mg/kg ja 10 mg/kg kehakaalu kohta ning koerad rektaalselt manustatud annuseid 20 mg/kg kehakaalu kohta.

Rottidel avaldasid tramadooli annused alates 50 mg/kg ööpäevas emasloomadele toksilist toimet ja suurendasid vastündinute suremust. Rottide järglastel ilmsesid arenguhäired luustumishäiretena ning hilinenud silmade ja vaginaalse avanemisena. Mõju isasrottide fertiilsusele puudus. Emasloomade tiinestumise määr siiski vähenes pärast suuri annuseid (alates 50 mg/kg ööpäevas). Küülikutel esinesid toksilised toimed emasloomadel alates annusest 125 mg/kg ja järglastel esinesid skeleti anomaaliad.

Mitmetes *in vitro* testides teatati mutageensetest toimetest. *In vivo* uuringud sellist toimet ei näidanud. Praeguseks teadaolevate andmete põhjal klassifitseeritakse tramadool mittemutageenseks.

Tramadoolvesinikkloriidi tumorigeense toime väljaselgitamiseks on läbi viidud uuringuid rottidel ja hiirtel. Uuringud rottidel näitasid, et ravim ei suurendanud kasvajate esinemissagedust. Uuringud hiirtel näitasid isasloomadel suuremat maksarakkude adenoomide esinemissagedust (annusest sõltuv, mitteoluline järk-järguline tõus alates annusest 15 mg/kg ja enam) ja kopsukasvajate sageduse suurenemist emasloomadel kõigis annuserühmades (oluline, kuid annusest mittesõltuv).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüpromelloos

Mikrokristalliline tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Triatsetiin

Punane raudoksiid (E172) – *ainult 150 mg ja 200 mg prolongeeritult vabastavates tablettides*

Kollane raudoksiid (E172) – *ainult 150 mg ja 200 mg prolongeeritult vabastavates tablettides*

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindel blister (PVC/PVDC valge kile//kuumpitseeritud/Al foolium) karbis: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Perforeeritud üheannuseline lastekindel blister (PVC/PVDC valge kile//kuumpitseeritud/Al foolium) karbis: 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

100 mg: 976318

150 mg: 976418

200 mg: 976518

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2021