

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*

Teadaolevat 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.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Soovituslik annustamisskeem:

100...200 mg kaks korda ööpäevas. Annused tuleb sisse võtta 12-tunnise intervalliga, tavaliselt hommikul ja õhtul, sõltumatult söögikordadest koos väikese koguse vedelikuga.

Tramadooli maksimaalne soovitatav annus on 400 mg ööpäevas, väljaarvatud vähki põdevatele patsientidele ja tugevate operatsioonijärgsete valudega patsientidele, kellele võib ravimit määrata annuses kuni 600 mg ööpäevas.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole tavaliselt vajalik kuni 75-aastastel patsientidel ilma maksa- või neerupuudulikkuse kliinilise pildita. Eakatel üle 75-aastastel patsientidel võib eliminatsioon olla prolongeeritud. Seetõttu tuleks vajadusel manustamisintervalli pikendada vastavalt patsiendi vajadustele.

Neerupuudulikkus/dialüüs ja maksapuudulikkus

Neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsientidel on tramadooli eliminatsioon aeglustunud. Nendel patsientidel tuleks hoolikalt kaaluda manustamisintervalli pikendamist vastavalt patsiendi vajadustele.

Tramadooli ei tohi kasutada kauem, kui valude leevendamiseks on möödapääsmatult vajalik.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tramadooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Toimeainet

prolongeeritult vabastavaid tablette ei tohi manustada alla 14-aastastele lastele.

Ravim on vastunäidustatud ägeda mürgistuse korral kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega (alkoholi, antidepressantide, neuroleptikumide, sedatiivsete ainete, anksiolüütikumide ning uinutitega) ning ravi korral MAO inhibiitoritega.

Tramadooli ei tohi kasutada ravile allumatu epilepsia korral.

Tramadooli ei tohi kasutada narkootilistest ainetest tingitud abstsintsinähtude raviks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Opiaatide suhtes tundlikel patsientidel võib tramadooli kasutada, kuid seda tuleb teha suure ettevaatusega.

Tramadooli kasutamist tuleks vältida patsientidel, kellel esineb kalduvus sõltuvuse tekkele (alkoholism, sõltuvus tablettidest või narkootikumidest).

Tsentraalse geneesiga krampidega patsiente tuleb ravi ajal ning mõne aja jooksul pärast ravi jälgida.

Tramadool ei ole sobiv vahend asendusraviks opioidsõltuvuses olevatele patsientidele.

Tramadooli pikaajalise kasutamise korral ei ole võimalik ravimsõltuvust täielikult välistada.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens alla 30 ml/min) on ravimi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud ning seetõttu on vähemalt ravi alguses vajalik annustamine kaks korda pikemate intervallidega.

Vähenenud hepaatilise kliirensi tõttu on maksapuudulikkusega patsientidel tramadooli kontsentratsioon vereseerumis suurenenud ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud, seetõttu on neil soovitatav ravimi annuseid vähendada ja pikendada manustamisintervalli.

Tramadooli võib manustada patsientidele, kellel on kõrgenenud koljusisene rõhk (nt peatraumade korral) aga ka raskete kopsuhaiguste puhul, ent mõlemal juhul on vajalik ettevaatlikkus.

Tramadool Krka sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasidetsiidi või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tramadooli ei tohi manustada samaaegselt MAO inhibiitoritega.

Kui tramadooli manustatakse samaaegselt kesknärvisüsteemi toimivate ravimitega (anestetikumide, antidepressantide, neuroleptikumide, sedatiivsete ravimite, anksiolüütikumide või uinutitega) või sellega samaaegselt tarvitatakse alkoholi, on võimalik sünergistlike toimete ilmumine, mille tagajärjeks on sedatiivse ja valuvaigistava toime tugevnemine.

Ravimi kasutamisel koos karbamasepiiniga intensiivistub tramadooli metabolism ning seetõttu on vajalik tramadooli annuste suurendamine.

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 serotoniini toksilisus. Serotoniini sündroom on tõenäoline, kui tekivad järgmised sümptomid:

- spontaanne kloonus
- indutseeritav või okulaarne kloonus koos agiteerituse ja diaforeesiga
- treemor ja hüperrefleksia
- hüpertoonia ja kehatemperatuuri tõus > 38 °C ning indutseeritav või okulaarne kloonus.

Serotoniinergilistest ravimitest võõrutamine kutsub harilikult esile kiire paranemise. Ravi sõltub sümptomite tüübist ja raskusastmest.

Ettevaatust tuleb rakendada tramadooli samaaegsel kasutamisel kumariini derivaatidega (nt varfariin) kuna on teatatud suurenenud INR'st ja ekhümoosist.

Teised teadaolevalt CYP3A4 inhibeerivad ravimid nagu nt ketokonasool ja erütromütsiin võivad pärssida tramadooli metabolismi (N-desmetüleerumist) ja ilmselt ka aktiivset O-desmetüleeritud metaboliiti.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ravimi rasedusaegse kasutamise ohutust ei ole kindlaks tehtud. Suurte annuste kasutamisel võivad ilmned kahjulikud toimed lootele ja vastsündinule. Rasedad naised võivad tramadooli kasutada ainult äärmisel juhul kui ravist oodatav kasu emale kaalub üles ohud lootele.

Imetamine

Tramadooli määramisel rinnaga toitvale emale tuleb arvesse võtta, et ligikaudu 0,1% ravimist eritub rinnapiima. Rinnaga toitvad emad, kes on võtnud ühekordse Tramadol KRKA annuse ei pea rinnaga toitmist katkestama.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tramadol KRKA omab tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Tramadooli toime psühhomotoorsele võimekusele on eriti tugev juhul, kui ravimit võetakse samaaegselt alkoholi tarvitamisega. Seetõttu ei tohi patsiendid ravi ajal masinatega töötada ega autot juhtida.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Kõige sagedasemateks tramadooli kõrvaltoimeteks on kaebused seedetrakti ja kesknärvisüsteemi poolt. Neid kõrvaltoimeid esineb ligikaudu 5...30% patsientidest, kes tarvitavad tramadooli terapeutilistes annustes.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed:

Aeg-ajalt: süngoop, ortostaatiline hüpotensioon, tahhükardia, südame palpitatsioonid, hüpertensioon, kardiovaskulaarne kollaps;

Väga harv: vasodilatatsioon;

Närvisüsteemi häired:

Väga sage: pearinglus

Sage: ärevus, segasus, koordinatsioonihäired, eufooria, emotsionaalne ebastabiilsus, unehäired;

Harv: krambihood, paresteesiad, treemor, amneesia, ebanormaalne kõnnak;

Psühhiaatrilised häired:

Harv: võivad tekkida psüühilised kõrvaltoimed, mis oma tugevuse osas on individuaalselt erinevad (sõltuvalt patsiendist ja ravimi kasutamise kestusest). Siia kuuluvad tundlikkusehäired (enamasti suurenenud tundlikkus, mõnikord ka ärrituvus ehk düsfooria), aktiivsuse muutused (enamasti pidurdus, aeg-ajalt aktiivsuse tõus) ning kognitiivsed ja sensoorsed muutused (nt otsustusvõime muutus, taju muutus, kontsentreerumise häired), hallutsinatsioonid, segasus, unehäired ja hirmuunenäod.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüpotüreemia.

Seedetrakti häired:

Väga sage: iiveldus

Sage: kõhukinnisus, oksendamine,

Aeg-ajalt: kõhuvalu, isutus, meteorism;

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: higistamine,

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

Lihaskoe, skeleti ja sidekoe kahjustused:

Harv: motoorne nõrkus

Neerude ja kuseteede häired:

Harv: uriini retentsioon, sage urineerimine, düsuuria

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Harv: menopausi sarnased nähud;

Silma kahjustused:

Harv: nägemishäired.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Menstruaaltsükli häired;

Teised kõrvaltoimed:

Lihastoonuse tõus, neelamisraskused, kehakaalu langus.

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

Kui manustatud annused ületavad soovitatud annuseid tunduvalt, võivad ilmned intoksikatsiooni sümptomid: teadvushäired (kaasaarvatud kooma), generaliseerunud krampid, hüpotensioon, tahhükardia, pupillide kitsenemine või laienemine, hingamistegevuse pärssimine.

Ravi

Raske intoksikatsiooni korral tramadooliga, mille puhul esinevad teadvusetus ning pindmine hingamine, manustatakse naloksooni ning krampe ravitakse intravenoosse diasepaamiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Tramadooli valuvaigistaval toimel on kaks mehhanismi: seondudes opiaadi μ -retseptoritega stimuleerib ravim esiteks nõrgalt tsentraalset valu inhibeerivat keskust, ja põhjustades nii valuaistingute nõrgenemist ning teiselt poolt mõjustab ta alanevat monoamiinergilist süsteemi, tugevdades pärssivat toimet valuimpulsside ülekandele seljaajus. Tramadooli valuvaigistav toime kujuneb mõlema toimemehhanismi sünergismina. Preparaadi valuvaigistav toime on võrreldav petidiini ja kodeiini toimega ning kümme korda nõrgem kui morfiinil.

Terapeutilistes annustes ei avalda tramadool südamele ja vereringele praktiliselt mingit toimet (tal ei esine pärssivat toimet ning samuti ei suurenda ta rõhku kopsuarteris). Tramadool ei põhjusta silelihaste spasme ega histamiini vabanemist ning seetõttu tekib anafülaktilisi reaktsioone väga harva. Ravimi toime hingamistegevusele on minimaalne ning see ilmneb ainult suurte annuste korral. Sõltuvus ja tolerantsus ravimile kujunevad väga harva.

Tramadooli toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on spetsiifiline ravimvorm, mis võimaldab veres saavutada pikaajalise ja stabiilse väärtusega tramadooli kontsentratsiooni. Tablette tuleb manustada ainult kaks korda ööpäevas, mis võimaldab patsiendile suuremat mugavust ning seda eriti pikaajalise ravi korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub tramadool seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult. Ravimi biosaadavus on suukaudsel manustamisel keskmiselt 75%. Samaaegne toidu tarvitamine ei avalda ravimi imendumiskiirusele ja imenduvale kogusele märkimisväärset toimet. Ravimi kontsentratsioon 100 mg/l vereseerumis (minimaalne valuvaigistav kontsentratsioon) kujuneb umbes 0,7 tundi pärast manustamist ning kestab umbes 9 tundi.

Tramadooli kontsentratsioon.

Pärast toimeainet prolongeeritult vabastava tableti manustamist kujuneb terapeutiline kontsentratsioon vereseerumis umbes 2 tunni jooksul, maksimaalne väärtus ilmneb 4 tunniga ning toimekestus on kuni 12 tundi.

Jaotumine

Tervetel noortel vabatahtlikel oli ravimi jaotusruumala suukaudselt manustamisel 306 l ning intravenoosel manustamisel 203 l. Ravim seondub plasmavalkudega 20% ulatuses. Tramadool läbib platsentaarbarjääri ning tema kontsentratsioon nabaväädi veenis moodustab umbes 80% kontsentratsioonist ema veenides.

Biotransformatsioon

Tramadool metaboliseerub umbes 85% ulatuses. Tramadool metaboliseerub N- ja O-demetüleerumise teel. O-demetüültramadool (M_1) on farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit - kõik teised tekkivad metaboliidid on farmakoloogiliselt inaktiivsed. Kuigi loomkatsetest saadud andmetel on M_1 seonduvus μ -retseptoritega isegi suurem kui tramadoolil endal, ei ole avaldanud tervetel vabatahtlikel teostatud uuringus M_1 metaboliit analgeetilist toimet.

Eritumine

90% tramadoolist ja tema metaboliitidest eritub neerude kaudu, ülejäänud osa aga väljaheitega. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...6 tundi ning see on nii tramadoolil kui ka tema metaboliitidel sama.

Neerufunktsiooni kahjustuse korral on erituv ravimikogus vähenenud ja eritumine aeglasem. Seetõttu on alla 30 ml/min kreatiini kliirensiga patsientidel soovitatav annuste vähendamine ja annustamisintervallide pikendamine.

Maksakahjustus

Raske maksatsirroosiga patsientidel on tramadooli ja M₁ metabolism aeglustunud ning seetõttu tuleb annustamisskeemi vastavalt kohandada.

Eakad

Kuna üle 75-aastastel patsientidel on ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis veidi suurenenud ning eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud, tuleks neil annuseid mõningal määral vähendada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Katseloomadel teostatud ühekordse annuse toksilisusuuringud näitasid tramadoolil suhteliselt suurt toksilisust. Suukaudse manustamise järgselt olid DL₅₀ väärtused umbes 200 mg/kg ning intravenoosel manustamisel isegi alla 100 mg/kg. Rottidel ja koertel teostatud korduva annuse toksilisuse uuringutes ei täheldatud ravimi korduva suukaudse või parenteraalse manustamise järgselt tramadoolist tingitud muutuseid. Ainult nii suurte annuste korral, mis ületasid tunduvalt ravimiseks kasutatavaid annuseid, täheldati üldiseid muutusi (kehakaalu langus) ning toimeid kesknärvisüsteemile (enesehoolitsuse aktiivsuse langus, rahutus, suurenenud süljeeritus ja krambid).

In vitro ja *in vivo* mutageensusuuringutes ei ole tramadoolil mutageenset toimet täheldatud.

Samuti ei ole katseloomadel täheldatud kartsinogeenset toimet ning mõju reproduktiivsusele.

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

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015