

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tramadol Krka 50 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust (1 ampull) sisaldab 50 mg tramadoolvesinikkloriidi.
2 ml süstelahust (1 ampull) sisaldab 100 mg tramadoolvesinikkloriidi.

INN. *Tramadolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Natrium (0,701 mg/ml)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Süstelahus on selge ja värvitu vedelik

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõdukas ja tugev valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annust tuleb kohandada vastavalt valu intensiivsusele ning iga üksiku patsiendi tundlikkusele. Üldjuhul tuleb analgeesiaks valida väikseim toimiv annus.

Soovituslik annustamisskeem:

Täiskasvanud ja üle 14-aastased lapsed: intramuskulaarselt, aeglase intravenoosse injektsioonina või subkutaanselt 50...100 mg (1...2 50 mg ampulli või üks 100 mg ampull).

1...14-aastased lapsed: 1...2 mg/kg kohta ühekordse annusena intravenoosselt, intramuskulaarselt või subkutaanselt.

Intravenoosselt tuleb ravimit süstida väga aeglaselt või infundeerida lahjendatult infusioonilahuses.

Annust võib korrata 4...6 tunni möödumisel.

Ööpäevane annus täiskasvanutel ei tohi olla suurem kui 400 mg. Vähivalu ja postoperatiivse valu puhul võivad vajalikuks osutuda suuremad ööpäevased annused.

Eakad patsiendid

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.

Neerupuudulikkus/dialüüs ja maksapuudulikkus

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

Dialüüs

Annuse korrigeerimine dialüüsi järgselt ei ole tavaliselt vajalik tramadooli minimaalse eliminatsiooni tõttu hemodialüüsi või hemofiltratsiooni teel.

Tramadooli ei tohi kasutada kauem, kui püsib otsene vajadus valude leevendamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Äge intoksikatsioon kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega (alkohol, antidepressandid, neuroleptikumid, sedatiivsed ained, anksiolüütikumid ning uinutid).

Alla 1-aastased lapsed.

Ravi MAO inhibiitoritega või 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist

Hingamiskeskuse funktsiooni häire.

Seisundid koljusisese rõhu tõusuga, kui kunstlikku hingamist ei tehta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi tramadool on opioidagonist, ei pärsi see morfiini võõrutusnähte. Loomkatsetest on ilmnenud, et teatud tingimustel võib manustamine opioidisõltuvatele ahvidele esile kutsuda võõrutussündroomi. Seni on tramadooli kasutamisel täheldatud madalat potentsiaali ravimi kuritarvitamise või ravimisõltuvuse tekkeks, sellele vaatamata ei tohi tramadooli manustada kauem kui terapeutiliselt vajalik, kuna pikaajalisel kasutamisel ei saa kindlalt välistada sõltuvuse teket.

Ravimi ärajätmisel võivad esineda sümptomid, mis sarnanevad opiaatide ärajätmisel esinevatele sümptomitele. Krooniliste valuseisundite pikaajaline ravi on näidustatud vaid äärmisel vajadusel. Vajadusel võib tramadoolravi katkestada ja kasutada alternatiivseid ravimeetodeid.

Valuvaigistav ravi tramadooliga, mis võib viia ravimi kuritarvitamise või ravimisõltuvuse tekkeni, peab kestma lühikest aega ja toimuma meditsiinilise järelevalve all.

Ravimit peab ettevaatlikult kasutama koljusisese rõhu tõusu, peatraumade, eelsoodumuse korral krambiseisundite tekkeks, samuti raske maksa- või neerufunktsiooni häire või šoki korral.

Krampide teket on kirjeldatud ka terapeutiliste annuste kasutamisel, nende risk võib suurenda soovitud annuse ületamisel.

Patsiente, kellel on anamneesis epilepsia või kellel esineb eelsoodumus krampide tekkeks, tuleb tramadooliga ravida vaid äärmisel vajadusel. Krambirisk võib suurenda patsientidel, kes saavad üheaegselt tramadooli ja mõnda krambiläve alandavat ravimit.

Krampidega patsiente tuleb ravi ajal ning mõni aeg pärast selle lõppu hoolikalt jälgida.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravimi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud ning seetõttu on vähemalt ravi algstaadiumis soovitatav jätta üksikannuste manustamise vahele tavalisest kaks korda pikemad intervallid. Patsientidele kreatiniini kliirensiga alla 10 ml/min (raske neerupuudulikkus) ei ole soovitatav tramadooli manustada.

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kes saavad samaaegselt kesknärvisüsteemi pärssivaid ravimeid või kellel esineb hingamisdepressioon. Tramadooli tavaliste terapeutiliste annuste kasutamisel on harva kirjeldatud hingamisdepressiooni. Tramadooli kasutamisel lühiajalise üldnarkoosi ajal on tekkinud operatsiooniaegne teadvuse taastumine, seetõttu ei ole ravimi selline kasutamine soovitatav.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 1 annuse kohta, s.t. on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tramadooli ei tohi manustada samaaegselt MAO inhibiitoritega.

Kui tramadooli manustatakse samaaegselt kesknärvisüsteemi toimivate ravimitega (anesteetikumide, 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 põhjustada krampe ja tugevdada selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI), tritsükliliste antidepressantide, antipsühhootikumide ja teiste krambiläve alandavate ravimite (nt bupropioon, mirtasapiin, tetrahüdrokannabinool) krampe põhjustavat toimet.

Samaaegne ravi tramadooli ja serotonergiliste ravimitega, näiteks selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI), serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI), MAO inhibiitorite (vt lõik 4.3), tritsükliliste antidepressantide ja mirtasapiiniga võib põhjustada serotoniinimürgistust. Kui täheldatakse midagi järgnevast, on tõenäoliselt tegemist serotoniinisündroomiga:

- Spontaanne kloonus
- Indutseeritav või okulaarne kloonus koos rahutuse või higistamisega
- Värinad ja hüperrefleksia
- Hüpertoonია 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.

Tramadooli kombineerimine buprenorfiini, nalbuifiini ja pentasotsiiniga ei ole soovitatav, kuna tramadooli valuvaigistav toime võib nõrgeneda.

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. Loomkatsetes ei ole ravimi teratogeenset toimet täheldatud, kirjeldatud on vaid embrüotoksilisust, mis väljendus luustumisprotsessi hilinemisena.

Imetamine

Tuleb meeles pidada, et tramadooli manustamisel rinnaga toitvale emale eritub ligikaudu 0,1% ravimist rinnapiima. Seetõttu ei tohiks tramadooli rinnaga toitmise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravim omab tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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 ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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

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

Südame häired:

Harv: minestus, ortostaatiline hüpotensioon, tahhükardia, südame palpitatsioonid, kardiovaskulaarne kollaps. Need kõrvaltoimed võivad eriti esineda intravenoosel manustamisel ja füüsilise stressi all kannatavatel patsientidel.

Väga harv: bradükardia, hüpertensioon

Vaskulaarsed häired:

Väga harv: näoõhetus

Närvisüsteemi häired:

Väga sage: pearinglus

Sage: ärevus, segasus, peavalu koordineerimishäired, eufooria, emotsionaalne ebastabiilsus, unehäired

Harv: epileptilised krampid, paresteesiad, treemor, hingamise depressioon, amneesia, ebanormaalne kõnnak

Väga harv: vertiigo

Psühhiaatrilised häired:

Harv: võivad tekkida psüühilised kõrvaltoimed, mis oma tugevuse osas on individuaalselt erinevad (sõltuvalt patsiendist ja ravimi kasutamise kestusest). Siia kuuluvad meeleoluhäired (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.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: söögiisu muutused

Teadmata: hüpotükeemia

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

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

Seedetrakti häired:

Väga sage: iiveldus, oksendamine

Sage: suukuivus, kõhukinnisus

Aeg-ajalt: öökimine, kõhuvalu, isutus, meteorism (raskustunne kõhus, ülesöömise tunne)

Maksa ja sapiteede häired:

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

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

Lihaskahjustused:

Harv: lihasnõrkus

Neerude ja kuseteede häired:

Harv: uriini retentsioon, sage urineerimine, düsuuria

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Harv: menopausi sarnased nähud, menstruaaltsükli häired

Silma kahjustused:

Harv: ähmane nägemine

Immuunsüsteemi häired

Harv: allergilised reaktsioonid (st düspnoe, bronhide spasimid, hingeldus, angioneurootiline turse) ja anafülaksia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

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: oksendamine, teadvushäired (kaasaarvatud kooma), generaliseerunud krampid, hüpotensioon, tahhükardia, pupillide kitsenemine või laienemine, hingamistegevuse pärssimine.

Ravi

Toetavate meetmete rakendamine hingamisteede avatuse ja kardiovaskulaarse funktsiooni säilitamiseks. Hingamisdepressiooni korral tuleb manustada naloksooni ning krampide korraldiazepaami intravenoosselt Tramadool ei ole efektiivselt elimineeritav hemodialüüsi või – filtratsiooni teel.

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. Täiendavateks toimeteks, millel on ilmselt osa analgeetilises toimes, on noradrenaliini neuronalse tagasihaarde inhibeerimine ja

serotoniini vabanemise soodustamine.

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.

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.

Jaotumine

Tervetel noortel vabatahtlikel oli ravimi jaotusruumala suukaudselt manustamisel 306 l ning intravenoosselt 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 -retseptoriga 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 M_1 metabolism aeglustunud ning seetõttu tuleb annustamisskeemi vastavalt kohandada.

Eakad patsiendid

Kuna eakatel 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 DL_{50} väärtused umbes 200 mg/kg ning intravenoosselt manustamisel isegi alla 100 mg/kg. Rottidel ja koortel 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

Veevaba naatriumatsetaat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Tramadooli süstelahus on kokkusobimatu järgmiste süstelahustega: diasepaam, midasolaam, flunitrasepaam, nitroglütseriin ja mõned mittesteroidsed põletikuvastases ravimid (diklofenak, indometasiin, piroksikaam, fenüülbutasoon).

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ampull (Ph.Eur. klaasitüüp I): 1 ml süstelahust ampullis, 5 ampulli pakendis.
Ampull (Ph.Eur. klaasitüüp I): 2 ml süstelahust ampullis, 5 ampulli pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

135196

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015