

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tramadol Lannacher 100 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Tramadol Lannacher 150 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Tramadol Lannacher 200 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

100 mg: Iga tablett sisaldab 100 mg tramadoolvesinikkloriidi.
150 mg: Iga tablett sisaldab 150 mg tramadoolvesinikkloriidi.
200 mg: Iga tablett sisaldab 200 mg tramadoolvesinikkloriidi.

INN. *Tramadolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

100 mg: Toimeainet prolongeeritult vabastav õhukese polümeerikattega tablett. Ilma poolitusjooneta valged ümmargused kaksikkumerad tabletid.

150 mg: Toimeainet prolongeeritult vabastav õhukese polümeerikattega tablett. Poolitusjoonega kahvatukollased piklikud tabletid.

Abiaine: tartrasiin (E 102) 0,264 mg

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

200 mg: Toimeainet prolongeeritult vabastav õhukese polümeerikattega tablett. Poolitusjoonega kollased piklikud tabletid.

Abiaine: tartrasiin (E 102) 1,407 mg

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Möödukas ja tugev valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus tuleb kohaldada sõltuvalt valu intensiivsusest ja patsiendi individuaalsest tundlikkusest. Üldjuhul tuleb välja selgitada väikseim efektiivne valuvaigistav annus.

Kuna tramadooli tabletid on vabastavad toimeainet prolongeeritult, tuleb neid manustada 12-tunnise intervalli järel. Sobiv individuaalne annus on selline, mis tagab piisava valuvaigistava toime ilma kõrvaltoimeteta või talutavate kõrvaltoimetega kogu 12 tunni jooksul. Patsientidel, kes tuuakse üle kiire toimega tramadooli preparaatidelt, tuleb arvutada ööpäevane koguannus ning alustada sellele lähima Tramadoli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annusega. Annust soovitatakse aeglaselt tõsta suuremate annusteni, et viia miinimumini mööduvate kõrvaltoimete esinemine. Tramadooli ei tohi kasutada kauem kui terapeutiliselt näidustatud. Kui põhihaiguse olemus ja raskus vajavad pikaajalist valu leevendamist, tuleb regulaarsete intervallide järel hoolikalt hinnata jätkuvat meditsiinilist näidustust tramadooli kasutamise järele (nt katkestades ravi).

Täiskasvanud ja üle12-aastased noorukid

Tavaline algannus on 100 mg kaks korda ööpäevas, mis tavaliselt manustatakse hommikul ja õhtul. Kui valuvaigistav toime ei ole küllaldane, võib annust järk-järgult suurendada 150 või 200 mg-ni kaks korda ööpäevas kuni piisava valuvaigistava toime saabumiseni. Manustamisintervall ei tohi olla alla 8 tunni. Tramadooli ööpäevast koguanust 400 mg tohib ületada vaid erijuhtudel. Kuid vähivalu ja operatsioonijärgse tugeva valu puhul võib tekkida vajadus kasutada oluliselt suuremaid ööpäevaseid annuseid.

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine kuni 75-aastatel patsientidel ei ole vajalik, kui ei esine kliiniliselt väljendunud maksa- või neerupuudulikkust. Üle 75-aastatel eakatel patseintidel võib eritumine aeglustuda, mistõttu võib olla vajalik manustamisintervalli pikendamine.

Neerupuudulikkus/dialüüs ja maksakahjustus

Neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsientidel on tramadooli eritumine aeglustunud. Nendel patsientidel tuleb vajaduse korral hoolikalt kaaluda annustamisintervalli pikendamist.

Alla 12-aastased lapsed

Tramadoolvesinikkloriidi prolungeeritult vabastavate tablettide kasutamist lastel ei ole uuritud. Antud tablettide ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud ning ravimit ei tohi lastel kasutada.

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos rohke vedelikuga, neid ei tohi närida. Tramadooli võib manustada söögiaegadest sõltumatult.

4.3 Vastunäidustused

Tramadoolvesinikkloriidi prolungeeritult vabastavate tablette ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus tramadooli või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- äge mürgistus alkoholi, uinutite või tsentraalse toimega analgeetikumide, opioidide või teiste psühhotroopsete ravimitega.
- monoamiini oksüdaasi inhibiitorite kasutamine samaaegselt või viimase kahe nädala jooksul (vt lõik 4.5).
- ravile allumatu epilepsia.
- ei tohi kasutada narkootikumide võõrutusravis.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tramadoolil on madal sõltuvuspotentsiaal. Pikaajalisel kasutamisel võib tekkida tolerantsus, vaimne ja füüsiline sõltuvus. Terapeutilistes annustes tramadooli kasutamine võib olla seotud ärajätunähtude, ravimsõltuvuse või kuritarvitamisega, mistõttu tuleb regulaarselt uuesti hinnata valu tugevust ja vajadust tramadooli järele. Patsientidel, kellel on esinenud ravimsõltuvus või kellel esineb eelsoodumus ravimi kuritarvitamiseks, peab ravi olema lühiajaline ja toimuma range meditsiinilise järelevalve all. Tramadooli tablette ei tohi kasutada asendusravimina opioidisõltuvatel patsientidel. Kuigi tramadool on opioidagonist, ei pärsi ravim morfiini võõrutusnähtusid. Tramadooli tabletid sisaldavad värvainet tartrasiini (E102), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Krampide teket on kirjeldatud ka tramadooli terapeutiliste annuste kasutamisel, krambirisk suureneb soovitatava annusevahemiku ülempiirist (400 mg ööpäevas) suuremate annuste kasutamisel. Patsiente, kellel on anamneesis epilepsia või esineb eelsoodumus krampide tekkeks, tohib tramadooliga ravida vaid äärmisel vajadusel. Krambirisk võib suureneda patsientidel, kes kasutavad tramadooliga samaaegselt mõnda krambiläve alandavat ravimit (vt lõik 4.5). Tramadooli tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad opioidisõltuvus, peavigastusega seotud häired, koljusisese rõhu tõus, ebaselge põhjusega teadvushäire, šokk või ülitundlikkusreaktsioon opioidide suhtes. Ettevaatlik peab olema raske maksa- või neerupuudulikkusega patsientide ravimisel. Ettevaatusega tuleb ravida patsiente, kellel esineb hingamiskeskuse ja hingamisfunktsiooni häireid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tramadooliga samaaegne kasutamine:

Võimalikud toimed:

--	--

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid ja krambiläve alandavad ravimid (nt bupropioon, mirtasapiin, tetrahüdrokannabinool)	Tramadool võib põhjustada krampide teket ja suurendada krampide tekkeriski.
Serotoninergilised ravimid, nt selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniin-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid, MAO inhibiitorid (vt lõik 4.3), tritsüklilised antidepressandid ja mirtasapiin	Tramadooliga samaaegne kasutamine võib tekitada serotoniini mürgistust. Serotoniinisündroomi korral võib esineda: <ul style="list-style-type: none"> - Spontaanne kloonus - Indutseeritav või okulaarne kloonus koos agiteerituse või diafooresiga - Treemor ja hüperrefleksia - Hüpertoonia ja kehatemperatuur >38°C ja indutseeritav või okulaarne kloonus Tavaliselt paraneb olukord kiiresti serotoninergiliste ravimite ärajätmisel. Ravi sõltub sümptomite tüübist ja raskusastmest.
Muud kesknärvisüsteemi mõjutavad ravimid	Võib võimendada kesknärvisüsteemi pärssivat toimet ja põhjustada eluohtliku hingamisdepressiooni (kombineerimine ei ole soovitatav)
Kumariini derivaadid (nt varfariin)	On esinenud INR tõus koos suure verejooksu ja ekhümoosiga
Karbamasepiin (ensüümi indutseerija)	Valuvaigistav toime võib väheneda ja toimeaeg lüheneda
Ketokonasool, erütromütsiin (CYP3A4 inhibiitor)	Võimalik tramadooli metabolismi (N-demetüleerimine) pärssimine, ka aktiivse O-demetüleeritud metaboliidi pärssimine
Opioid agonistid/antagonistid (nt buprenorfiin, nalbufiin, pentatsosiin)	Valuvaigistav toime võib väheneda
Naltreksoon	Valuvaigistav toime võib väheneda
Ondansetroon	Piiratud arvul uuringutes ondansetrooni, so antiemeetiline 5-HT ₃ antagonist, pre- või postoperatiivne manustamine suurendas patsientidel tramadooli vajadust postoperatiivse valu korral
Alkohol	Suurendab kesknärvisüsteemi pärssimist koos võimaliku hingamispuudulikkusega, alkoholi ei tohi tarvitada koos kesknärvisüsteemi toimivate ravimitega, eriti toimeainet prolungeeritult vabastavad ravimvormid, kuna võivad esineda ootamatud koostoimed

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed tramadooli kasutamise kohta raseduse ajal. Loomkatsetes on suurte annuste kasutamisel ilmnenud toime organite arengule, luustumisele ja neonataalsele suremusele. Teratogeenseid toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3). Tramadooli ei tohi raseduse ajal kasutada, kuna puuduvad piisavad andmed ravimi ohutuse kohta rasedatel. Tramadool läbib platsentaarbarjääri ja pikaajaline kasutamine raseduse ajal võib põhjustada vastsündinul ärajätunähtusid. Tramadooli manustamine enne sünnitust või selle ajal ei mõjuta emaka kontraktiilsust. Vastsündinutel võivad tekkida hingamissageduse muutused, mis ei ole reeglina kliiniliselt olulised.

Imetamine

Tramadooli ja tema metaboliite leidub väikestes kogustes rinnapiimas. Umbes 0,1% emale manustatud tramadooli annusest eritub rinnapiima. Tramadooli ei tohi imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tramadool Lannacher omab märkimisväärsed toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Tramadool võib oma tsentraalse pärssiva toime tõttu mõjutada sõiduki juhtimise ja liikuvate mehhanismidega töötamise võimet. Patsiente tuleb selles osas hoiatada. Tsentraalne pärssiv toime võib tugevneda alkoholi mõjul, ravi alguses, ravimi vahetamisel ning teiste kesknärvisüsteemi pärssivate või antihistamiinsete ravimite samaaegsel kasutamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on iiveldus ja pearinglus. Neid kõrvaltoimeid esineb rohkem 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 ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Seedetrakti häired

Väga sage

Iiveldus

Sage

Oksendamine, kõhukinnisus, suukuivus.

Aeg-ajalt

Rõhksused, seedetrakti ärritus (survetunne maos, kõhupuhitus).

Teadmata

Diarröa

Südamehäired

Aeg-ajalt

Kardiovaskulaarse regulatsiooni häired (palpitatsioonid, tahhükardia, ortostaatiline hüpotensioon või kardiovaskulaarne kollaps). Need kõrvaltoimed võivad tekkida eeskätt ravimi intravenoosel manustamisel ja füüsilise koormuse puhul.

Harv

Bradükardia, vererõhu tõus.

Närvisüsteemi häired

Väga sage

Pearinglus

Sage

Peavalu

Harv

Hingamisdepressioon. Epileptiformsed krampid (vt lõik 4.5). Paresteesia, treemor, söögiisu muutused, tahtmatud lihastõmbused, koordinatsioonihäired.

Väga harv

Vertiigo

Psühhiaatrilised häired

Harv

Meeleolu muutused (tavaliselt kõrgenenud meeleolu, mõnikord düsfooria), aktiivsuse muutused (tavaliselt pärssitud, mõnikord suurenenud) ning kognitiivse ja sensoorse võime muutused (nt otsustuskäitumine, tajuhäired), hallutsinatsioonid, segasus, unehäired ja hirmunenäod. Ärajätunähud.

Silma kahjustused

Harv

Nägemise ähmastumine

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv

Düspnoe

Teadmata

Kirjeldatud on ka astma ägenemist, kuigi põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage

Higistamine

Aeg-ajalt

Nahareaktsioonid (nt sügelus, lööve, urtikaaria)

Väga harv

Epidermise toksiline nekrolüüs, Steven-Johnson'i sündroom

Immuunsüsteemi häired

Harv

allergilised reaktsioonid (nt hingeldus, bronhospasm, vilisev hingamine, angioneurootiline turse, sh võimalik tõsine suuõõne/neelu/kõri turse) ja anafülaksia.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv

Nõrkus

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv

Maksaensüümide sisalduse suurenemine

Teadmata

Hepatiit

Neerude ja kuseteede häired

Harv

Urineerimishäired (raskendatud urineerimine ja uriinipeetus)

Teadmata

Hüponatreemia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage

Väsimus

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Tramadooli üleannustamise sümptomid on enamjaolt samad mis teiste tsentraalse toimega analgeetikumide (opiooidide) korral ning nendeks on miaoos, oksendamine, kardiovaskulaarne kollaps, hüpotensioon, sedatsioon ja kooma, krampid ja hingamisdepressioon kuni hingamislihaste halvatuseni.

Üleannustamise ravi

Üldjuhul rakendatakse sümptomitele vastavaid intensiivravi meetodeid (ventilatsioon, hingamisteede avamine ja kardiovaskulaarse funktsiooni säilitamine). Hingamisdepressiooni korral võib manustada opioidi antagonistina naloksooni, mis ei olnud aga efektiivne krampide ravimisel loomkatsetes. Naloksooni manustamine võib suurendada krampiriski. Krambiseisundi korral tuleb kaaluda bensodiasepiinide (intravenooset) manustamist. Tramadool on hemodialüüsi või hemofiltratsiooni teel minimaalselt seerumist eemaldatav. Seetõttu ei ole ägeda tramadoolimürgistuse ravi hemodialüüsi või hemofiltratsiooni teel efektiivne. Imendumata ravimit aitab eemaldada mao tühjendamine, eriti kui on manustatud toimeainet modifitseeritult vabastavat ravimvormi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: analgeetikumid, opioidid, ATC-kood: N02AX02

Tramadool on tsentraalse toimega analgeetikum. Tramadool on mitteselektiivne μ -, δ - ja κ -opioidretseptorite agonist, mis omab suuremat afiinsust μ -retseptorite suhtes. Valuvaigistavat toimet aitavad tugevdada neuronaaalse noradrenaliini tagasihaarde inhibeerimine ja serotoniini vabanemise soodustamine.

Tramadoolil on kõhavastane toime. Erinevalt morfiinist ei pärsi tramadool analgeetilistes annustes hingamist. Tramadooli toime kardiovaskulaarsüsteemile on vähene. Tramadooli toime tugevus on 1/10...1/6 morfiini toimest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suu kaudu manustamisel imendub umbes 90% ravimist. Absoluutne biosaadavus on keskmiselt ligikaudu 70%, sõltumata toidust. Erinevus, mis seisneb imendunud ja mittemetaboliseerunud tramadooli koguse vahel, võib seletada sellega, et esmase maksapassaazi metabolism toimub vähesel määral. Suu kaudu manustamisel lammutub esmasel maksapassažil maksimaalselt 30%. Pärast Tramadoli 200 mg tablettide manustamist tühja kõhuga oli keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 280 ng/ml ja keskmine t_{max} 5,3 tundi. Koos toiduga manustamisel ei muutunud Tramadoli 200 mg tablettide biosaadavus ja toimeainet prolongeeritult vabastavad omadused. Tramadolil on suur afiinsus kudede suhtes ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Seonduvus plasmavalkudega on 20%. Tramadool läbib nii hematoentsefaalkui platsentaarbarjääri. Tramadool ja tema metaboliit O-desmetüültramadool erituvad väga väikestes kogustes rinnapiima (vastavalt 0,1% ja 0,02% manustatud annusest).

Tramadool metaboliseerub inimese organismis peamiselt N- ja O-demetüleerumise kaudu, kuid ka O-demetüleerumisproduktide ja glükuroonhappe konjugeerumise abil. Farmakoloogiliselt aktiivne on ainult O-desmetüültramadool. Teiste metaboliitide osas esinevad märkimisväärsed individuaalsed kvantitatiivsed erinevused. Tänapäevani on uriinist avastatud kokku üksteist metaboliiti. Loomuuringutest on ilmnenu, et O-desmetüültramadool on 2...4 korda tugevama toimega kui esialgne aine. Tramadooli eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$) on 6 tundi hoolimata manustamistest, kuid üle 75-aastastel patsientidel võib see pikeneda 1,4 korda. O-desmetüültramadooli poolväärtusaeg on ligikaudu samasugune nagu tramadolil (7,9 tundi).

Tramadooli biotransformatsioonis osalevate isoensüümide CYP3A4 (nt ketokonasool, erütromütsiin, ritonaviir) ja CYP2D6 (nt fluoksetiin, paroksetiin, kinidiin) inhibeerimine võib mõjutada tramadooli ja tema aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni. Sama kehtib ensüümindutseerijate kohta (nt rifampitsiin, fenütoin). Seniajani ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid kirjeldatud. Tramadool ja tema metaboliidid erituvad peaaegu täielikult neerude kaudu. Kumulatiivne eritumine uriiniga moodustab 90% kogu radioaktiivselt märgistatud annuse radioaktiivsusest. Maksa- ja neerufunktsiooni häirete korral võib esineda poolväärtusaja pikenedamist. Maksatsirroosiga patsientidel on eliminatsiooni poolväärtusajad $13,3 \pm 4,9$ tundi (tramadool) ja $18,5 \pm 9,4$ tundi

(O-desmetüültramadool), äärmuslikel juhtudel vastavalt 22,3 ja 36 tundi. Neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 5 ml/min) olid vastavad väärtused $11 \pm 3,2$ tundi ja $16,9 \pm 3$ tundi, äärmuslikel juhtudel vastavalt 19,5 ja 43,2 tundi. Terapeutilise annuse piires on tramadooli farmakokineetika lineaarne. Kontsentratsioon seerumis ja analgeetiline toime on omavahelises annussõltavas seoses, ehkki see erineb suuresti üksikjuhtude lõikes. Efektive on tavaliselt plasmakontsentratsioon 100...300 ng/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottide ja küülikutega läbiviidud uuringutes ei ole ilmnenu teratogeenset toimet. Embrüotoksilisus avaldus hilinenud luustumisena. Mittekliinilisi toimeid täheldati ainult nende annuste kasutamisel, mis ületasid oluliselt maksimaalset inimestel kasutatavat annust (rotid: 50 mg/kg päevas; küülikud: 125 mg/kg päevas). Puudus toime viljakusele, reproduktiivsele funktsioonile ja järglaste arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

100 mg tabletid:

Tableti sisu

Hüpromelloos 15000

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Makrogool 6000

Hüpromelloos 5

Titaandioksiid (E171)

Talk

Polüakrülaadidispersioon 30% (sisaldab Nonoksünool 100).

150 mg tabletid:

Tableti sisu

Hüpromelloos 15000

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Makrogool 6000

Hüpromelloos 5

Värvaine tartrasiin (E102)

Titaandioksiid (E171)

Talk

Polüakrülaadidispersioon 30% (sisaldab Nonoksünool 100).

200 mg tabletid:

Tableti sisu

Hüpromelloos 15000

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Makrogool 6000

Hüpromelloos 5

Värvaine tartrasiin (E102)

Talk

Polüakrülaadidispersioon 30% (sisaldab Nonoksünool 100).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida blistrid välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi tüüp: Blister (PVC (läbipaistev, klaasselge sinakas või valge - läbipaistmatu) ja alumiiniumfoolium)

Pakendi suurus: 10, 30 ja 1000 (ainult Tramadol 100 mg) tabletti blisterpakendis

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tramadol Lannacher 100 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 345101

Tramadol Lannacher 150 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 392202

Tramadol Lannacher 200 mg, toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 392302

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

16.08.2002/28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2013