

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tramadol Krka, 50 mg kõvakapslid  
Tramadol Krka, 100 mg rektaalsuposiidid  
Tramadol Krka, 100 mg/ml suukaudsed tilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg tramadoolvesinikkloriidi.

Üks rektaalsuposiit sisaldab 100 mg tramadoolvesinikkloriidi.

1 ml lahust (40 tilka või 8 vajutust mõõtpumbale) sisaldab 100 mg tramadoolvesinikkloriidi.

Suukaudsete tilgade teadaolevat toimet omav abiaine: sahharoos (200 mg/ml).

INN. *Tramadolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapslid:

Kapslid on valget ja sinist värvi ning sisaldavad valget pulbrit.

Suukaudsed tilgad:

Tilgad on selge, värvitu kuni kergelt pruunikas vedelik.

Rektaalsuposiidid:

Rektaalsuposiidid on teravaotsalised, silindrilise kujuga, tehtud valkjast, amorfsest rasvataolisest massist.

### 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:*

**Kõvakapslid:** 1 kapsel võetakse koos vähese vedelikuga. Ebapiisava ravivastuse korral võib annust 30...60 minuti möödumisel korrata.

**Suukaudsed tilgad:** 20 tilka (50 mg) ja/või mõõtpumba 4-kordsel vajutamisel saadav lahus

manustatakse koos vähese koguse vedeliku või suhkrutükiga. Ebapiisava ravivastuse korral võib annust 30...60 minuti möödumisel korrata. Tugevate valude korral võib algannusena manustada ka 100 mg (40 tilka või mõõtpumba 8-kordsel vajutamisel saadav kogus lahust).

*Kasutamisyjuhend.* Mõõtpumba esmakordsel kasutamisel tuleb esmalt täita pumba reservuaar, vajutades mitu korda pumbale.

**Rektaalsuposiidid:** üks 100 mg suposiit, annust korratakse 3...5 tunni möödumisel.

*Lapsed vanuses 1...14-aastat:*

Suukaudsed tilgad: annus on 1...2 mg/kg kehakaalu kohta.

Rektaalsuposiidid ja kõvakapslid ei sobi alla 14-aastastele lastele toimeaine suure sisalduse tõttu.

Annuseid võib manustada iga 4...6 tunni järel.

Ükskõik millise täiskasvanutele mõeldud ravimvormi ööpäevane annus ei tohi ületada 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 ravimi 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 valude leevendamiseks absoluutselt vajalik.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes.

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

Alla 1-aastased lapsed: ravimit ei kasutata.

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 ilmnenu, 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 suurened a soovitud annuse ületamisel.

Patsiente, kellel on anamneesis epilepsia või kellel esineb eelsoodumus krampide tekkeks, tuleb tramadooliga ravida vaid äärmisel vajadusel. Krambirisk võib suurened a 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.

Suukaudsed tilgad sisaldavad sahharoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoosi talumatus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltosaasi puudulikkus.

#### **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. Loomkatsetest on ilmnenu, et tramadooli kombineerimisel barbituraatidega pikeneb narkoosi kestus. Samas on tramadooli kombineerimisel trankvillisaatoriga soodne mõju valuaistingule.

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
- 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.

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 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 ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata (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.

##### Südame häired:

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

Väga harv: vasodilatatsioon; hüpertensioon

##### Vaskulaarsed häired:

Väga harv: näoõhetus

##### Närvisüsteemi häired:

Väga sage: pearinglus

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

Harv: epileptilised krampid, paresteesiad, treemor, 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: hüpoglükeemia.

#### **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, ülesöömisetunne)

#### 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 ja skeleti kahjustused:

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 spasmid, hingeldus, angioneurootiline turse) ja anafülaksia.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Kui manustatud annused ületavad soovitatud annuseid tunduvalt, võivad ilmnedada intoksikatsiooni sümptomid: oksendamine, teadvushäired (kaasaarvatud kooma), generaliseerunud krambid,

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 korral diasepaami 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  $\mu$ -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 kopsarteris). 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-demetültramadool ( $M_1$ ) on farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit - kõik teised tekkivad metaboliidid on farmakoloogiliselt inaktiivsed. Kuigi loomkatsetest saadud andmetel on  $M_1$  seonduvus  $\mu$ -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 kreatiniini kliirensiga patsientidel soovitatav annuste vähendamine ja annustamisintervallide pikendamine.

#### Maksakahjustus

Raske maksatsirroosiga patsientidel on tramadooli ja M<sub>1</sub> metabolism aeglustunud ning seetõttu tuleb annustamisskeemi vastavalt kohandada.

#### Eakad patsiendid

Kuna eakatel 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<sub>50</sub> 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**

#### Kõvakapslid:

##### *Kapsli sisu:*

Mikrokristalliline tselluloos (E461),  
naatriumtärklisglükolaat,  
talk (E553b),  
magneesiumstearaat (E572).

##### *Kapsli kest:*

Titaandioksiid (E171),  
indigokarmiin,  
želatiin.

Rektaalsuposiidid: tahke rasv.

#### Suukaudsed tilgad, lahus:

Sahharoos,  
propüleenglükool (E1520),  
kaaliumsorbaat (E201),  
polüsorbaat 20,  
naatriumsahhariin,  
glütserool (E422),  
piparmündi eeterlik õli,  
aniisi eeterlik õli,  
puhastatud vesi.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Kõvakapslid:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Rektaalsuposiidid:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Suukaudsed tilgad:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõvakapslid: blisterpakend (Al-foolium, PVC-foolium): 50 mg kapslid, 20 kapslit pakendis.

Rektaalsuposiidid: PVC/PE vormpakend, Al/PE-foolium: 100 mg suposiidid, 5 suposiiti pakendis.

Suukaudsed tilgad: pudel, tilguti, plastikkork: 10 ml lahust (100 mg/ml), või:  
pudel, mõõtpump, kork: 96 ml lahust (100 mg/ml).

### **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 NUMBRID**

Tramadol Krka 50 mg kõvakapslid 139596

Tramadol Krka 100 mg rektaalsuposiidid 139696

Tramadol Krka 100 mg/ml suukaudsed tilgad, lahus 148696

## **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**

Raviametis kinnitatud jaanuaris 2015