

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

**TRAMADOL Krka 50 mg cietās kapsulas**

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena cietā kapsula satur 50 mg tramadola hidrochlorīda (*Tramadoli hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

### 3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas ir baltas ar zilu vāciņu; kapsulas saturs: balts pulveris.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vidēji stipras un stipras sāpes, piemēram, sāpes ievainojuma dēļ (brūces, lūzumi), smagas neiralģijas, audzēju izraisītas sāpes, miokarda infarkta izraisītas sāpes, sāpes pēc diagnostiskām un terapeitiskām procedūrām.

#### 4.2 Devas un lietošanas veids

Devas ir individuālas un jāpielāgo atbilstoši sāpju stiprumam.

Ieteicamā lietošanas shēma:

*Pieaugušie un bērni vecāki par 14 gadiem:*

##### **Akūtas sāpes**

**Kapsulas:** 1 kapsula, uzdzertot nedaudz šķidruma. Ja atbildes reakcija nav apmierinoša, devu var lietot atkārtoti pēc 30-60 minūtēm; devu var lietot ar 4-6 stundu intervālu.

Atkarībā no sāpju smaguma, sākumdeva ir 50 mg vai 100 mg, ko var atkārtot ar 4-6 stundu intervālu. Akūtu sāpju gadījumā parasti nepieciešamā sākumdeva ir 100 mg.

##### **Hronisku stāvokļu izraisītas sāpes**

Sākumdeva ir 50 mg tramadola (1 kapsula). Lai minimizētu pārejošās blakusparādības, jāveic lēna sākuma devas titrēšana uz augstāku devu. Nepieciešamā ārstēšanas turpināšana jānovērtē ar regulāriem intervāliem, jo tiek ziņots par atcelšanas simptomiem un atkarības veidošanos (skatīt sadaļu 4.4).

Jebkuras šo zāļu formas dienas deva pieaugušiem nedrīkst pārsniegt 400 mg.

Mazākas devas un garāks devu lietošanas intervāls ieteicams pacientiem ar nieru mazspēju vai aknu darbības traucējumiem.

Tramadolu nevajadzētu lietot par 14 gadiem jaunākiem bērniem, ja vien lietošanas nepieciešamība tiek skaidri izvērtēta.

Pacientiem vecākiem par 75 gadiem nav ieteicams lietot vairāk par 300 mg dienā.

Tramadolu drīkst lietot tikai tik ilgi, kamēr pastāv absolūtas indikācijas terapijai.

#### 4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret tramadolu vai kādu citu no zāļu sastāvdaļām.

Akūta saindēšanās ar centrālās nervu sistēmas darbību kavējošiem līdzekļiem (alkoholu, antidepresantiem, neuroleptiskiem, sedatīviem, anksiolītiskiem un miega līdzekļiem).

Zāles nedrīkst lietot bērniem jaunākiem par 1 gadu.

Tramadolu nedrīkst lietot pacientiem, kas saņem monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus patreiz vai tie saņēmi pēdējo 14 dienu laikā.

Tramadolu nedrīkst lietot pacienti ar neadekvāti kontrolētu epilepsiju.

#### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ar lielu piesardzību Tramadolu drīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret opioīdiem. Jāizvairās no tramadola lietošanas pacientiem, kam iespējama atkarība no psihotropiskiem līdzekļiem (alkoholisms, medikamentoza un narkotiku atkarība).

Atcelšanas simptomu sastopamība, lietojot tramadolu terapeitiskās devās, tiek ziņota 1 gadījumā no 8000. Ziņojumi par atkarības veidošanos un nepareizu lietošanu sastopami retāk. Dēļ šīm iespējām ārstēšanas turpināšanas nepieciešamība ar analģētiķiem regulāri jāizvērtē.

Terapijas laikā un kādu laiku pēc tās rūpīgi jānovēro pacienti ar cerebrālas izcelsmes krampjiem.

Tramadols nav piemērots par aizstājterapiju pacientiem ar opioīdu atkarību.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) eliminācijas pusperiods ir ilgāks, tādēļ vismaz terapijas sākumā ieteicams divkārtot devu lietošanas starplaiku.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem samazinātā aknu klīrensa dēļ palielinās tramadola koncentrācija serumā un paildzinās tā eliminācijas pusperiods. Tādēļ ieteicams lietot mazākas devas vai paildzināt lietošanas starplaiku.

Tramadols jālieto ar piesardzību pacientiem ar palielinātu intrakraniālo spiedienu (piemēram, pēc galvas traumas) vai smagas norises plaušu slimību.

Jāievēro piesardzība ārstējot pacientus ar elpošanas funkciju nomākuma risku, vai, ja pacients saņem zāles, kas nomācoši iedarbojas uz CNS, jo šajā gadījumā nevar izslēgt elpošanas funkcijas nomākšanu. Lietojot tramadolu terapeitiskās devās elpošanas nomākums sastopams reti.

Tramadols jālieto ar piesardzību pacientiem ar hipotensiju, hipotireozi, encefalopātiju, miastēniju, prostatas hipertrofiju un astmas lēkmju laikā.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Tramadolu nedrīkst lietot kopā ar MAO inhibitoriem kā arī 2 nedēļas pēc to lietošanas pārtraukšanas. Pacientiem, kas 14 dienas pirms opioīda petidīna lietošanas bija ārstēti ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem, radās dzīvībai bīstama mijiedarbība, skarot centrālo nervu sistēmu, kā arī elpošanas un asinsrites centrus. Līdzīgas mijiedarbības iespēju starp monoamīnoksidāzes inhibitoriem un tramadolu nevar izslēgt.

Tramadolu lietojot vienlaikus ar zālēm, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (anestēzijas līdzekļi, antidepresanti, neuroleptiski, sedatīvi, anksiolītiski un miega līdzekļi), vai alkoholu, iespējama sinerģiska zāļu darbība, kas izpaužas izteiktākas sedācijas vai stiprākas pretsāpju darbības vai elpošanas nomākuma veidā.

Vienlaicīga karbamazepīna lietošana pastiprina tramadola metabolismu, tādēļ nepieciešamas lielākas tramadola devas.

Tramadola lietošana vienlaikus ar specifiskiem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem, tricikliskiem antidepresantiem un neiroleptiskiem līdzekļiem var palielināt krampju risku.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par serotonīna sindromu, kas tiek saistīts ar tramadola lietošanu kopā ar serotonīnerģiskiem medikamentiem, tādiem kā selektīvi serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SSAI). Serotonīna sindroma pazīmes var izpausties kā apjukums, uzbudinājums, drudzis, svīšana, ataksija, hiperrefleksija, muskuļu krampji un diareja. Pārtraucot lieto serotonīnerģiskos medikamentus, novērojama ātra stāvokļa uzlabošanās.

Vienlaicīgi lietojot tramadolu ar domperidonu vai metoklopramīdu, tramadols samazina to efektus uz kuņģa- zarnu traktu.

Vienlaicīgi lietojot tramadolu ar digoksīnu, reti var novērot digoksīna toksicitātes veidošanos.

Tramadols kopā ar kumarīna atvasinājumiem (piemēram, ar varfarīnu) jālieto ar piesardzību, jo dažiem pacientiem novērota paaugstināta IRN un ekhimoze.

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Tramadolu nedrīkst lietot grūtnieces, jo nav veikti pietiekami pētījumi par tā drošību grūtniecības laikā.

Tramadolu nedrīkst lietot zīdīšanas periodā, jo tramadols un tā metabolīti izdalās mātes pienā.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Medikaments stipri ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, īpaši, ja to lieto kopā ar alkoholu.

Aizliegts vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja pēc pēdējās devas saņemšanas ir pagājušas mazāk par 10-12 stundām.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Biežāk novērotās tramadola blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi. Tie rodas aptuveni 5 – 30% pacientu, kas lieto terapeitiskas tramadola devas.

Blakusparādības, kas rodas vairāk nekā 5% pacientu: reibonis, slikta dūša, aizcietējums, galvassāpes, miegainība, vemšana, nieze, centrālās nervu sistēmas stimulācija, astēnija, svīšana, dispepsija, sausa mute un caureja.

Citas blakusparādības, kas rodas vairāk nekā 1% pacientu:

- centrālā nervu sistēma: trauksme, apjukums, koordinācijas traucējumi, eiforija, emocionāla nelīdzsvarotība, miega traucējumi;
- kuņģa-zarnu trakts: sāpes vēderā, ēstgribas zudums, meteorisms;
- āda: izsitumi;
- uroģenitālā sistēma: urīna aizture, bieža urinēšana;
- kardiovaskulārā sistēma: vazodilatācija;
- maņu orgāni: redzes traucējumi.

Blakusparādības, kas rodas mazāk nekā 1% pacientu un var būt saistītas ar tramadola lietošanu:

- centrālā nervu sistēma: krampji, parestēzijas, kognitīvie traucējumi, halucinācijas, trīce, amnēzija, koncentrēšanās traucējumi, patoloģiska gaita;
- āda: nātrene;



## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas tramadols ātri un gandrīz pilnīgi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Vidējā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 75%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē uzsūkšanās ātrumu un apjomu. 100 µg/l koncentrācija serumā (mazākā koncentrācija, kas rada pretsāpju darbību) tiek sasniegta aptuveni 0,7 stundas pēc lietošanas un ilgst aptuveni 9 stundas.

### Izkliede

Izkliedes tilpums pēc perorālas un intravenozas lietošanas gados jauniem, veselīgiem brīvprātīgiem bija attiecīgi 306 un 203 litri. Ar plazmas olbaltumiem saistās 20%. Tramadols šķērso placentas barjeru, tā koncentrācija nabas saites asinīs ir 80% no koncentrācijas mātes asinīs.

### Metabolisms

Aptuveni 85% tramadola tiek metabolizēti. Tramadols tiek metabolizēts N- un O-demetilēšanās veidā. Visi metabolīti, izņemot O-demetiltramadolu ( $M_1$ ), ir farmakoloģiski neaktīvi. Lai gan pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta lielāka  $M_1$  metabolīta saistīšanās pie  $\mu$  opioīdu receptoriem, salīdzinot ar tramadolu, pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgiem  $M_1$  metabolītam netika atklāta pretsāpju ietekme.

### Eliminācija

90% tramadola un tā metabolītu izdalās caur nierēm, pārējā daļa izdalās ar izkārnījumiem. Tramadola un tā metabolītu eliminācijas pusperiods ir 5 – 6 stundas. Nieru darbības traucējumu gadījumā ir samazināts izdalīšanās ātrums un apjoms, tādēļ pacientiem ar kreatinīna klīrensu zem 30 ml/min ieteicams mazināt devu un ievērot ilgāku devu lietošanas starplaiku.

Pacientiem ar smagu aknu cirozi tramadola un  $M_1$  metabolisms ir samazināts, tādēļ deva atbilstoši jāpielāgo.

Pacientiem vecākiem par 75 gadiem, ir nedaudz palielināta maksimālā koncentrācija plazmā un paildzināts eliminācijas pusperiods, tādēļ deva jāpielāgo.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Vienreizējas devas toksicitātes pētījumos ar laboratorijas dzīvniekiem noteikts, ka tramadols ir samērā toksiska viela.  $LD_{50}$  vērtība pēc perorālas lietošanas ir aptuveni 200 mg/kg, pēc intravenozas lietošanas tā ir < 100 mg/kg. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pēc atkārtotas perorālas un parenterālas tramadola lietošanas žurkām un suņiem zāļu izraisītas pārmaiņas netika atklātas. Ķermeņa masas samazināšanās un ietekme uz CNS (mazināta ķermeņa aprūpes spēja, nemiers, siekalošanās un krampji) tika novērotas, tikai lietojot daudzkārt lielākās devās par terapeitiskajām.

*In vitro* un *in vivo* mutagenitātes testos tramadolam netika atklāta mutagēniska ietekme.

Tramadols neizraisīja kancerogēnisku ietekmi un ietekmi uz vairošanos laboratorijas dzīvniekiem.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

*Kapsulas:* mikrokristāliska celuloze, nātrija cietes glikolāts, talks, magnija stearāts.

*Kapsulas apvalks:* *titāna dioksīds (E171), indigokarmīns, želatīns.*

### 6.2 Nesaderība



Nav piemērojama.

**6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

**6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Sargāt no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

**6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Al folija, PVH folija: 20 kapsulas pa 50 mg blistera iepakojumā salokāmā kārbīnā.

**6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi**

Jebkuras neizlietotās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar vietējo normatīvo aktu prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS**

96-0110

**9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

24.10.2006.

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

2011. gada jūnijs