

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir.
- 18 yaş altındaki çocuklarda; tonsil ve /veya adenoid cerrahisi sonrasında ağrının tedavisi amacı ile kullanımı kontrendikedir.
- 12-18 yaş arası çocuklarda; aşırı kilolu olanlar, obez olanlar, obstrüktif uyku apnesi olanlar, kronik akciğer sorunu olan çocuklarda; istenmeyen etki riski daha yüksek olduğu için kullanılmalıdır.
- Anne sütü alan bebeklerde uykusuzluk, huzursuzluk, emzirme güçlüğü ve solunum sorunlarına neden olabilme riski nedeni ile emzirme döneminde kullanılmamalı veya alternatif olarak tramadol tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRADOLEX® 100 mg/2 ml IM/IV/SC enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul (2 ml) 100 mg tramadol hidroklorür içerir. Birim dozunda (1 ml) 50 mg etkin madde bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum asetat trihidrat 8,3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Şeffaf cam ampul içerisinde steril, berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta veya şiddetli ağrıların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ayarlaması, ağrının şiddetine ve hastanın verdiği bireysel yanıtı göre yapılmalıdır. Genel olarak ağrıyı giderecek en düşük doz seçilmelidir. Doz ağrının şiddetine, hastanın hassasiyetine göre ayarlanmalıdır. Özel klinik durumlar dışında tramadolün günlük dozu 400 mg'ı (4 ampul) aşmamalıdır. 12 yaş altındaki çocuklarda kontrendikedir.

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki gençlerde:

4-6 saatte bir 50-100 mg tramadol dozlarında uygulanabilir.

Uygulama süresi:

TRADOLEX ile tedavide, ilaç bağımlılığı ve çekilme bulgularının oluşmasını engellemek için mümkün olan endikasyonlarda tedavi süresi kısa tutulmalı ve intermitan uygulama yapılmalıdır. TRADOLEX ile uzun süreli tedavide, bağımlılık yapma olasılığı tümüyle göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle tedavinin süresine ve gerekirse geçici olarak ilacın alımının durdurulmasına doktor karar vermelidir.

Uygulama şekli:

IV uygulama yavaş enjeksiyon ile veya seyreltilmiş olarak infüzyon yolu ile yapılır. Ampuller IM veya SC uygulamaya da uygundur.

Uygulama öncesi seyreltme ile ilgili talimatlar için 6.6.'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Diyaliz Hastaları/Karaciğer yetmezliği: Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda tramadolün eliminasyonu gecikir. Bu hastalarda hekim hastanın ihtiyaçlarına göre doz aralığının uzatılmasını düşünebilir.

Pediyatrik popülasyon: 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon: 75 yaşa kadar, klinik belirgin karaciğer ve böbrek yetmezliği olmayan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda eliminasyon süresi uzayabilir. Bu nedenle gerekirse doz aralıkları uzatılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TRADOLEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Tramadole veya içindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Alkol, hipnotikler, analjezikler, opioidler veya psikotropik madde içeren ilaçlarla oluşan akut intoksikasyonlarda,
- MAO inhibitörü alan veya son 14 gün içinde MAO inhibitörü almış olan hastalarda,
- Tedavi ile kontrol edilemeyen epilepsi hastalarında,
- 12 yaş altındaki çocuklarda,
- 18 yaş altındaki çocuklarda; tonsil ve/veya adenoid cerrahisi sonrasında ağrının tedavisi amacıyla,
- Uyuşturucu yoksunluk tedavisi amacıyla.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- TRADOLEX opioid bağımlısı olan hastalarda, kafa yaralanması olan hastalarda, şokta, bilinç düzeyini azaltan nedeni belirsiz olgularda, solunum merkezi veya fonksiyonu bozukluğunda ve kafa içi basıncın arttığı durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Opioidlere duyarlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

- Tedavi edilen hastada solunum depresyonu varsa veya aynı zamanda merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçlar kullanılıyorsa veya önerilen doz belirgin şekilde aşılmışsa, bu durumlarda solunum depresyonu oluşabilir.
- Önerilen dozlarda TRADOLEX kullanan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Doz önerilen günlük maksimum dozu (400 mg) aşarsa risk artabilir. Ek olarak TRADOLEX, nöbet eşiğini düşüren başka ilaçlar kullanan hastalarda nöbet riskini artırır. Epilepsi hastalarında veya nöbetlere yatkınlığı olan hastalarda TRADOLEX yalnızca mutlaka gerekliyse kullanılmalıdır.
- TRADOLEX'in bağımlılık potansiyeli düşüktür. Uzun dönem kullanımda tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişebilir. İlaç kötüye kullanımına veya bağımlılığa yatkın hastalarda TRADOLEX tedavisi kısa sürelerde ve ciddi tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.
- TRADOLEX opioid bağımlı hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun değildir. Bir opioid agonisti olduğu halde TRADOLEX morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaz.
- 12-18 yaş arası çocuklarda; aşırı kilolu olanlar, obez olanlar, obstrüktif uyku apnesi olanlar, kronik akciğer sorunu olan çocuklarda; istenmeyen etki riski daha yüksek olduğu için kullanılmamalıdır.

• CYP2D6 Metabolizması

Tramadol CYP2D6 karaciğer enzimi tarafından metabolizma edilir. Hastada bir yetersizlik varsa veya bu enzim tamamen eksikse, yeterli bir analjezik etki elde edilemeyebilir. Tahminler, Kafkas popülasyonunun %7'sine kadarının bu eksikliğe sahip olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, eğer hasta ultra hızlı bir şekilde metabolize eden bir kişi ise, yaygın olarak reçete edilen dozlarla bile <yan etki> olarak opioid toksisitesinin gelişme riski vardır. Opioid toksisitesinin genel semptomlar arasında kafa karışıklığı, uyuklama, yüzeysel solunum, küçülmüş göz bebekleri, bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık sayılabilir. Şiddetli solunum depresyonu semptomları içerebilir. Farklı popülasyonlarda ultra hızlı metabolize eden kişilerdeki prevalans tahminleri aşağıda özetlenmiştir:

<u>Popülasyon</u>	<u>% Prevalans</u>
Afrikalı/Etiyopyalı	% 29
Afro-Amerikan	% 3,4 ila % 6,5
Asyalı	% 1,2 ila % 2
Kafkas	% 3,6 ila 6,5
Yunan	% 6,0
Macar	% 1,9
Kuzey Avrupalı	% 1 ila % 2

- Bir hastanın artık tramadol ile tedavi edilmesi gerekmediğinde, yoksunluk semptomlarını önlemek için dozun kademeli olarak azaltılması tavsiye edilebilir.
- Anne sütü alan bebeklerde uykusuzluk, huzursuzluk, emzirme güçlüğü ve solunum sorunlarına neden olabilme riski nedeni ile emzirme döneminde kullanılmamalı veya alternatif olarak tramadol tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TRADOLEX, MAO inhibitörleri ile kombine edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3.). Bir opioid olan petidin kullanımından önceki 14 gün içinde MAO inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, santral sinir sistemi, solunum ve kardiyovasküler fonksiyon üzerinde yaşamı tehdit eden etkileşimler gözlenmiştir. TRADOLEX tedavisi sırasında MAO inhibitörleri ile aynı etkileşimler dışlanamaz.

TRADOLEX’in alkol dahil santral sinir sistemini deprese edici diğer tıbbi ürünlerle bir arada kullanımını SSS etkilerini potansiyalize edebilir (bkz. Bölüm 4.8.).

Farmakokinetik çalışmaların sonuçları, TRADOLEX ile birlikte veya öncesinde simetidin (karma fonksiyonlu oksidaz enzim inhibitörü) uygulanmasının klinik anlamı olan etkileşimlere yol açmasının zor olduğunu göstermiştir. Birlikte veya öncesinde karbamazepin (enzim indükleyici) verilmesi, analjezik etkiyi azaltabilir ve etki süresini kısaltabilir.

Tramadol konvülsiyonlar oluşturabilir ve selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), serotonin norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRI), trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler ve nöbet eşliğini düşürücü diğer tıbbi ürünler (örn. bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol)’in konvülsiyonlara neden olma potansiyelini artırır.

TRADOLEX’in, tedavide selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) serotonin norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRI) gibi serotonerjik ilaçlarla, MAO inhibitörleri (bkz. Bölüm 4.3.), trisiklik antidepresanlar ve mirtazapin ile kombine edilerek kullanımında serotonerjik toksisiteye neden olabilir. Aşağıdakilerden birinin varlığında serotonin sendromu olasılığı aklı gelmelidir:

- Spontan klonus
- Ajitasyon veya diyaferez ile birlikte indüklenebilir veya oküler klonus
- Tremor ve hiperrefleksi
- Hipertoni ve 38°C üstünde vücut sıcaklığına eşlik eden indüklenebilir veya oküler klonus.

Serotonerjik ilaçların kesilmesi genellikle hızlı bir düzelme sağlar. Tedavi semptomlarının tipi ve şiddetine bağlıdır.

Bazı hastalarda artmış INR ile majör kanama ve ekimozlar bildirildiğinden, tramadol ve kumarin türevleri (örneğin varfarin) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

CYP3A4’ü inhibe ettiği bilinen ketokonazol ve eritromisin gibi diğer aktif maddeler, tramadolün metabolizmasını (N-demetilasyon) ve muhtemelen aktif O-dimetilli metabolitinin metabolizmasını inhibe edebilirler. Bu tip etkileşimlerin klinik önemi araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8.).

Sınırlı sayıda çalışmada, antiemetik 5-HT₃ antagonisti ondansetronun pre- veya post-operatif uygulaması, post-operatif ağrısı olan hastalarda tramadol gereksinimini artırmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tramadolün kadınlardaki güvenliliği kanıtlanmadığından TRADOLEX korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. TRADOLEX kullanan kadınlar uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Tramadol plentayı geçer. İnsanda gebelikte tramadolün güvenliliği ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Bu yüzden TRADOLEX gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Deney hayvanlarında yüksek dozlarda organ gelişimi, kemikleşme ve neonatal mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Doğumdan önce veya doğum sırasında verilen tramadol uterus kasılmalarını etkilemez. Yeni doğanlarda, solunum hızında klinik önemi olmayan değişiklikler oluşturabilir. Gebelik sırasında kronik kullanımı neonatal yoksunluk belirtilerine yol açabilir.

Laktasyon dönemi

Tramadolün maternal dozunun yaklaşık %0,1'i anne sütüne geçer. Erken post-partum dönemde, 400 mg'a kadar günlük maternal oral dozaj için, bu anne sütü ile beslenen bebeklerin anne ağırlığı ile ayarlanan dozajın %3'üne karşılık gelen ortalama bir miktarda tramadole karşılık gelir. Bu nedenle tramadol emzirme döneminde kullanılmamalı veya alternatif olarak tramadol tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir. Anne sütü alan bebeklerde uykusuzluk, huzursuzluk, emzirme güçlüğü ve solunum sorunlarına neden olabilme riski mevcuttur.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pazarlama sonrası gözlemlerdeki veriler tramadolün üreme yeteneği üzerine etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmaları tramadolün fertilité üzerine etkisini göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRADOLEX uyku haline ve baş dönmesine neden olabilir ve bu şekilde sürücülerin veya makine kullanıcıların reaksiyonlarını bozabilir. TRADOLEX kullanırken araba ve makine kullanılmamalıdır. Bu durum diğer psikotropik maddelerle özellikle alkolle beraber kullanım durumunda ortaya çıkar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkiler aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

TRADOLEX kullanımı ile en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar bulantı ve baş dönmesidir, her ikisi de hastaların % 10'undan fazlasında oluşur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (örneğin dispne, bronkospazm, hırıltı, anjiyonötik ödem) ve anafilaksi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: İştah değişiklikleri

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Halüsinasyonlar, konfüzyonel durum, uyku bozuklukları, deliryum, anksiyete ve kabus görme. Psikik advers reaksiyonlar TRADOLEX alışıını takiben, kişiden kişiye değişen şiddette ve özellikte, kişiliğe ve tedavi süresine bağlı olarak oluşabilir. Bunlar mizaç değişiklikleri (genellikle öfori, bazen disfori), aktivitede değişiklikler (genellikle baskılanma, bazen artma), kognitif ve sensoriyel kapasitede değişikliklerdir (örneğin karar verme davranışı, algılama bozuklukları). İlaç bağımlılığı oluşabilir. Opiyat yoksunluğu sırasında oluşanlara benzer yoksunluk reaksiyonu belirtileri oluşabilir. Bu belirtiler: ajitasyon, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, hiperkinezi, tremor ve gastrointestinal belirtiler.

Çok seyrek: Tramadolün kesilmesi ile panik atakları, şiddetli anksiyete, halüsinasyonlar, pareteziler, tinnitus ve alışılmadık santral sinir sistemi belirtileri (örneğin konfüzyon, delüzyonlar, depersonalizasyon, gerçeklikten kopuş, paranoya) gözlenebilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi (sersemlik hali)

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali (somnia)

Seyrek: Konuşma bozuklukları, parestezi, tremor, epileptiform konvülsiyonlar, istem dışı kas kasılmaları, anormal koordinasyon, senkop

Konvülsiyonlar, başlıca yüksek tramadol dozlarından sonra veya nöbet eşiğini düşürebilen tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında oluşmuştur (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5.).

Göz hastalıkları

Seyrek: Miyozis, midriyazis, bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kardiyovasküler regülasyon (çarpıntı, taşikardi). Bu advers reaksiyonlar özellikle intravenöz verilişte ve fiziksel stresli hastalarda oluşabilir.

Seyrek: Bradikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Kardiyovasküler regülasyon (postural hipotansiyon veya kardiyovasküler kollaps). Bu advers reaksiyonlar özellikle intravenöz verilişte ve fiziksel stresli hastalarda oluşabilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum baskılanması, dispne

Önerilen dozlar belirgin şekilde aşılırsa ve diğer santral depresan maddeler birlikte alınır (bkz. Bölüm 4.5.) solunum depresyonu oluşabilir.

Astımda kötüleşme bildirilmiştir, ancak nedensel bir ilişki saptanamamıştır.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı.

Yaygın: Kusma, kabızlık, ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Öğürme, gastrointestinal iritasyon (midede baskı hissi, şişkinlik), diyare

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Birkaç izole vakada, tramadol tedavisi ile zamansal bağlantılı olarak, karaciğer enzim değerlerinde artış bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidrozis

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları (örneğin kaşıntı, döküntü, ürtiker)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Motor güçsüzlük

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İşeme bozuklukları (disüri ve üriner retansiyon)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk (fatig)

Araştırmalar

Seyrek: Kan basıncında artış

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Premsipte, tramadol ile zehirlenme belirtilerinin, diğer santral etkili analjeziklerin (opioidler) etkilerine benzemesi beklenir. Bunlar özellikle miyozis, kusma, kardiyovasküler kollaps, komaya dek değişen bilinç bozuklukları, konvülsiyonlar ve solunumun durmasına kadar varan solunum depresyonudur.

Tedavi:

Genel acil müdahale ilkeleri uygulanır. Solunum yolu açık tutulur (aspirasyon!), semptomlara göre solunum ve dolaşımın sürdürülmesi sağlanır. Mide, kusturma (bilinci açık hastalarda) veya gastrik yıkama ile boşaltılır. Solunum depresyonu için antidot naloksondur. Hayvan deneylerinde naloksonun konvülsiyonlar üzerine etkisi yoktur. Bu vakalarda intravenöz diazepam verilmelidir.

Aktif kömür ve gastrik lavaj uygulaması ile yapılan gastrik dekontaminasyon, tramadolün yutulmasından sonraki 2 saat içinde yapılmalıdır. Yüksek dozlar veya yavaş-salımlı formülasyon zehirlenmelerinde söz konusu ise daha geç de uygulanabilir.

Tramadol serumdan hemodiyaliz veya hemofiltrasyon ile minimal derecede elimine edilir. Bu yüzden TRADOLEX ile akut zehirlenmelerin hemodiyaliz veya hemofiltrasyon ile tek başına tedavisi, detoksifikasyon için uygun değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler/Diğer opioidler

ATC kodu: N02AX02

Tramadol santral olarak etki gösteren bir opioid analjeziktir. μ , κ ve δ opioid reseptörler üzerinde selektif olmayan saf bir agonisttir; μ reseptörlere afinitesi daha yüksektir. Analjezik

etkisine katkıda bulunan diğer mekanizmalar, nöronal noradrenalin geri-alınımının inhibisyonu ve serotonin salınımının arttırılmasıdır.

Tramadol antitussif bir etkiye de sahiptir. Morfinin aksine, tramadolün analjezik dozları geniş bir aralıkta solunumu deprese edici etki oluşturmaz. Gastrointestinal motilite de az etkilenir.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler hafif olma eğilimindedir. Tramadolün potensinin, morfininkinin 1/10 (onda biri) ile 1/6 (altıda biri) arasında olduğu bildirilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntramüsküler uygulamadan sonra tramadol hızla ve tamamen emilir. Ortalama doruk serum konsantrasyonuna (C_{maks}) 45 dakika sonra erişilir ve biyoyararlanım yaklaşık %100'dür. Oral verilişten sonra tramadolün %90'ından fazlası emilir. Emilim yarılanma ömrü $0,38 \pm 0,18$ saattir.

Oral ve IV uygulama sonrası serum tramadol konsantrasyon eğrileri altındaki alanlar karşılaştırıldığında tramadol kapsüller için biyoyararlanım $68 \pm \%13$ olarak gösterilmiştir. Diğer opioid analjeziklere kıyasla tramadol kapsüllerinin mutlak biyoyararlanımı oldukça yüksektir.

Kapsüllerin verilişinden sonra doruk plazma konsantrasyonuna 2 saat sonra erişilir. 100 mg tramadol tablet verilişinden sonra, $C_{maks} = 141 \pm 40$ ng/ml olan doruk plazma konsantrasyonuna 4,9 saat sonra erişilir. 200 mg tablet verilişinden sonra, $C_{maks} = 260 \pm 62$ ng/ml olan doruk plazma derişimine 4,8 saat sonra erişilir.

EAA olarak ölçülen biyoyararlanım derecesi bakımından tablet ve oral damlanın farmakokinetikleri ile kapsülün farmakokinetiği arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Oral kapsül ve tabletin C_{maks} değerleri arasında %10'luk bir farklılık vardır. Oral damla için C_{maks} 'a erişme süresi 1 saat, tablet için 1,5 saat ve kapsül için 2,2 saattir, oral sıvı formların hızlı emilimi olduğu gösterilmektedir.

Dağılım:

Tramadol yüksek bir doku afinitesine sahiptir ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ litre). Plazma proteinlerine yaklaşık %20 oranında bağlanır.

Tramadol kan-beyin engelini ve plasenta engelini aşar. Sütte çok düşük miktarlarda etkin madde ve O-desmetil türevi bulunur (uygulanan dozun sırasıyla %0,1 ve %0,02'si).

Biyotransformasyon:

İnsanlarda tramadol başlıca N- ve O-demetilasyon ve O-demetilli ürünlerin glukuronik asitle konjugasyonu yoluyla metabolize edilir. Sadece O-desmetiltramadol farmakolojik yönden

aktiftir. Diğer metabolitler arasında bireyler arası belirgin niceliksel farklılıklar vardır. Şimdiye dek, idrarda 11 metaboliti bulunmuştur. Hayvan deneyleri O-desmetiltramadolün ana bileşikten 2-4 kez daha güçlü olduğunu göstermiştir. Yarılanma ömrü $t_{1/2,\beta}$ (6 sağlıklı gönüllü) 7,9 saattir (aralık 5,4-9,6 saat) ve yaklaşık olarak tramadolünki kadardır.

Tramadolün biyotransformasyonunda rol oynayan CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimlerinden biri veya her ikisinin inhibisyonu, tramadol veya aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunu etkileyebilir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü $t_{1/2,\beta}$ veriliş yolundan bağımsız olarak, yaklaşık 6 saattir. 75 yaşın üstündeki hastalarda yaklaşık 1,4 katı uzayabilir.

Tramadol ve metabolitleri hemen hemen tamamen böbrekler yoluyla atılırlar. Kümülatif üriner atılım, verilen dozun toplam radyoaktivitesinin %90'ıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon yetmezliğinde yarılanma ömrü hafif uzayabilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda, eliminasyon yarılanma ömrü $13,3\pm 4,9$ saat (tramadol) ve $18,5\pm 9,4$ saat (O-desmetiltramadol), bir uç vakada sırasıyla 22,3 saat ve 36 saat olarak gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 5 ml/dk) değerler $11\pm 3,2$ saat ve $16,9\pm 3$ saat, bir uç vakada sırasıyla 19,5 saat ve 43,2 saattir.

Tramadol terapötik doz aralığında doğrusal bir farmakokinetik profile sahiptir.

Serum konsantrasyonları ile analjezik etki arasındaki ilişki doza bağımlıdır, ancak bazı vakalarda belirgin şekilde değişir. Genellikle 100-300 mg/ml'lik bir serum konsantrasyonu etkilidir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tramadolün sıçanlarda ve köpeklerde 6-26 hafta süreyle oral ve parenteral, köpeklerde 12 ay oral tekrarlanarak verilişinde, hematolojik, klinik kimyasal ve histolojik incelemeler, madde ile ilgili herhangi bir değişikliğe ilişkin bir kanıt göstermemiştir. Santral sinir sistemi belirtileri yalnızca terapötik aralığın belirgin olarak üstündeki yüksek dozlardan sonra oluşmuştur; yerinde duramama, salivasyon, konvülsiyonlar ve kilo almada azalma. Sıçanlar ve köpekler sırasıyla 20 mg/kg ve 10 mg/kg oral dozlarını, köpekler 20 mg/kg rektal dozlarını herhangi bir reaksiyon oluşmaksızın tolere etmişlerdir.

Sıçanlarda 50 mg/kg/gün dozunun üzerindeki tramadol dozları annede toksik etkilere neden olmuş ve yeni doğan mortalitesini artırmıştır. Yavrularda ossifikasyon bozuklukları, vajina ve göz açılmasında gecikme şeklinde gelişme geriliği oluşmuştur. Erkek ve dişi fertilitesi

etkilenmemiştir. Tavşanlarda 125 mg/kg dozun üzerinde annede toksik etkiler ve yavrularında iskelet anormallikleri vardır.

Bazı *in vitro* test sistemlerinde mutajenik etki kanıtı mevcuttur. *In vivo* çalışmalar bu tip etkiler göstermemiştir. Şu ana dek elde edilen bilgilere göre, tramadol non-mutajenik olarak sınıflandırılabilir.

Tramadol hidroklorürün tümör oluşturma potansiyeli üzerine çalışmalar sıçanlarda ve farelerde gerçekleştirilmiştir. Sıçanlardaki çalışmalar, tümör insidansında madde ile ilişkili herhangi bir artışa ilişkin bir kanıt göstermemiştir. Farelerdeki çalışmalarda, erkeklerde karaciğer hücre adenom insidansında bir artış (15 mg/kg üzeri dozlarda doz-bağımlı anlamlı olmayan artış) ve dişilerde tüm doz gruplarında pulmoner tümörlerde bir artış (anlamlı, ancak doz-bağılı değil) vardır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Diklofenak, indometasin, fenilbutazon, diazepam, flunitrazepam, midazolam, gliseriltrinitrat enjeksiyonluk çözeltileri ile geçimsizdir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Uygulama için hazırlanan seyreltilmiş çözeltilerin mümkün olan en kısa zamanda kullanılması önerilir. Bir defalık kullanım içindir. Kullanılmayan kısmı atınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra TRADOLEX'i kullanmayınız.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz, TRADOLEX'i kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC taşıyıcı blisteri ile birlikte renksiz, tek kullanımlık, Tip I otopul ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Enjeksiyon hacminin hesaplanması:

1) Gerekli toplam tramadol hidroklorür dozunun mg olarak hesaplanması:

Vücut ağırlığı (kg) x doz (mg/kg)

2) Enjekte edilecek, seyreltilmiş enjeksiyonluk tramadol hidroklorür çözelti hacminin hesaplanması: toplam doz (mg)/seyreltilmiş çözeltinin uygun konsantrasyonu (mg/ml) (aşağıdaki tabloya bakınız)

Yani; TRADOLEX ampul, enjeksiyonluk su ile seyreltilmelidir. Aşağıdaki tablo hangi konsantrasyonların elde edildiğini göstermektedir (1 ml ampul 50 mg tramadol hidroklorür içerir.).

TRADOLEX ampulün seyreltilmesi

Enjeksiyonluk su	Elde edilen konsantrasyon
2 ml + 2 ml	25 mg/ml
2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Örnek hesaplama: 45 kg'lık bir çocuk için kilosu başına 1,5 mg tramadol hidroklorür verilmek istendiğinde; 67,5 mg tramadol hidroklorür verilmesi gereklidir. Bunun için 2 ml ampul 4 ml enjeksiyonluk su ile seyreltilir bu da ml'de 16,7 mg tramadol hidroklorür konsantrasyonunu verir. Daha sonra 4 ml seyreltilmiş çözelti (yaklaşık 67 mg tramadol hidroklorür) uygulanır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menta Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Orta Mah. Üniversite Cad. No:35/1

Tuzla/İSTANBUL

Tel: 0 216 594 59 36

Faks: 0 216 594 59 35

e-posta: info@mentapharma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2015/918

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ