

## 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 kullanılmamalıdır.
- 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

ZALDIAR 37,5 mg/325 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film tablet, 37,5 mg tramadol hidroklorür ve 325 mg parasetamol içerir.

**Yardımcı maddeler** (Her tablette):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bir tarafında üretici logosu “ $\infty$ ”, diğer tarafta “T5” logosu olan, açık sarı renkte film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ZALDIAR tablet, orta veya şiddetli derecedeki ağrıların semptomatik tedavisinde kullanılır.

ZALDIAR, orta-şiddetli ağrı için tramadol ve parasetamol kombinasyonuna ihtiyaç olduğu düşünülen hastalara kısıtlanmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

ZALDİAR, orta-şiddetli ağrı için tramadol ve parasetamol kombinasyonuna ihtiyaç olduğu düşünülen hastalara kısıtlanmalıdır.

Dozaj ağrının şiddetine ve hastanın duyarlılığına göre ayarlanmalıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaş üzeri gençlerde: Başlangıç dozu olarak günde iki tablet ZALDİAR kullanılması önerilir. Gerek duyuldukça, günde 8 tableti (300 mg tramadol ve 2600 mg parasetamole eşdeğer) geçmemek üzere ilave doz alınabilir.

Dozlar arasındaki ara en az 6 saat olmalıdır.

ZALDİAR analjezik etki sağlayabilecek en düşük dozda seçilmeli ve hiçbir şekilde gerektiğinden daha uzun süre kullanılmamalıdır. Hastalığın doğası ve ciddiyeti gereği ZALDİAR'ın tekrar kullanılması ya da uzun süreli tedavisinin gerekli olması halinde hastanın dikkatli ve düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (Gerektiğinde tedaviye ara verilir), tedaviye devam etmenin gerekip gerekmediği değerlendirilir.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

**Uygulama şekli:**

Ağızdan alınır.

Tabletler bütün olarak yeterli miktarda suyla birlikte yutulmalıdır. Tabletler kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği/diyaliz:** Böbrek yetmezliği olan hastalarda tramadolün eliminasyonu gecikir. Bu hastalarda dozaj aralıklarının uzatılması hastanın gereksinimlerine göre dikkatle düşünülmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer yetmezliği olan hastalarda tramadol eliminasyonu gecikir. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz aralıkları hastanın gereksinimine göre dikkatlice ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). İçeriğindeki parasetamol nedeniyle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZALDİAR kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon:** 12 yaş altı çocuklarda ZALDİAR kullanımı kontrendikedir.

**Geriyatrik popülasyon:** Klinik olarak belirgin karaciğer veya böbrek yetmezliği olmayan, 75 yaşın altındaki hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. 75 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda eliminasyon uzayabilir. Bu yüzden, gerekli olduğu durumlarda hastanın gereksinimlerine göre doz aralığı uzatılır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Tramadol, parasetamol veya ZALDİAR'ın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Alkol, uyuşturucu ilaçlar, merkezi etkili analjezikler, opioidler veya psikotropik ilaçların akut zehirlenmelerinde ve onlarla birlikte kullanımında,
- Halen monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO) kullanan veya söz konusu tedaviyi son iki hafta içinde bırakmış olan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliğinde,
- Tedavi ile kontrol edilemeyen epilepside kullanılmamalıdır.
- 12 yaş altında kontrendikedir.
- 18 yaş altındaki çocuklarda; tonsil ve/veya adenoid cerrahisi sonrasında ağrının tedavisi amacı ile kullanımı kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

- Yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri kişilerde kullanılabilen ZALDİAR'ın maksimum dozu olan günlük 8 tablet aşılmamalıdır. Doz aşımının istenmeyen etkilerinin önlenmesi için, hastaların önerilen dozun üzerine çıkmamaları ve doktor tavsiyesi olmadan parasetamol veya tramadol içeren diğer ürünleri eş zamanlı kullanmaları önerilmemektedir.
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $<10$  ml/dk) olan hastalarda ZALDİAR kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.3).
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZALDİAR kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Sirotik olmayan karaciğer hastalığı bulunan kişilerde parasetamol doz aşımı tehlikesi daha büyüktür. Orta şiddetteki yetmezliklerde doz aralığı dikkatlice ayarlanmalıdır.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.
- Ciddi solunum yetmezliği olanlarda ZALDİAR önerilmemelidir.
- Tramadol, opioid bağımlısı hastalarda opioid yerine kullanılmaya uygun değildir. Her ne kadar bir opioid agonisti olsa da tramadol morfin yoksunluğu semptomlarını baskılayamaz.

- Nöbet geçmişi, nöbetlere yatkınlığı olan veya nöbet eşiğini düşüren (özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler, merkezi etkili analjezikler) ilaç kullanan veya lokal anestezi uygulanmış hastalarda tramadol kullanımı ile konvülziyonlar bildirilmiştir. Tedavi ile kontrol altında tutulan epilepsi hastaları ya da nöbetlere yatkın hastalar, yalnızca kesin gerekli görülen durumlarda ZALDİAR ile tedavi edilmelidir. Tramadol kullanan hastalarda önerilen tedavi dozlarında konvülziyon görülebilir. Önerilen dozun üzerinde kullanılan dozlarda riskin artabileceği unutulmamalıdır.
- Opioid agonistleri-antagonistleri (nalbufin, buprenorfin, pentazosin) ile kombine kullanım önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5)
- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik belirtilere ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir.
- Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut jeneralize ekzantamatöz püstüloz (AGEP) gibi ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.
- Yüksek dozlarda uzun süreli kullanılan parasetamol böbrek hasarına yol açabilir.
- 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.

#### Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Opioidler, merkezi uyku apnesi (CSA) ve uykuya ilişkili hipoksemi dahil olmak üzere uyku ile ilgili solunum bozukluklarına neden olabilir. Opioid kullanımı, doza bağlı bir şekilde CSA riskini artırır. CSA ile başvuran hastalarda toplam opioid dozunu azaltması düşünülmelidir.

## Serotonin sendromu

Diğer serotonerjik ajanlarla kombinasyon halinde tramadol veya tek başına tramadol alan hastalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.5, 4.8 ve 4.9).

Diğer serotonerjik ajanlarla eşzamanlı tedavi klinik olarak garanti ediliyorsa, özellikle tedavinin başlangıcında ve doz artışlarında hastanın dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi gerekir.

Serotonin sendromunun semptomları arasında mental durum değişiklikleri, otonomik instabilite, nöromusküler anormallikler ve/veya gastrointestinal semptomlar yer alabilir. Serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, semptomların şiddetine bağlı olarak dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Serotonerjik ilaçların kesilmesi genellikle hızlı bir iyileşme sağlar.

### - 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 semptomları 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

### Çocuklarda ameliyat sonrası kullanım

Yayımlanmış literatürde, obstrüktif uyku apnesi için tonsillektomi ve/veya adenoidektomi sonrası çocuklarda ameliyat sonrası verilen tramadolün nadir, ancak yaşamı tehdit eden advers olaylara yol açtığına dair raporlar bulunmaktadır. Tramadol ameliyat sonrası ağrının giderilmesi için çocuklara uygulandığında son derece dikkatli olunmalı ve beraberinde solunum depresyonu dahil opioid toksisitesi semptomları için yakinen izlenmelidir.

### Solunum fonksiyon bozukluğu olan çocuklar

Tramadol, nöromusküler rahatsızlıklar, şiddetli kalp veya solunum rahatsızlıkları, üst solunum veya akciğer enfeksiyonları, çoklu travma veya kapsamlı cerrahi prosedürler dahil olmak üzere solunum fonksiyonunun tehlikeye girebileceği çocuklarda kullanılması önerilmez. Bu faktörler opioid toksisitesinin semptomlarını kötüleştirebilir.

### Adrenal yetmezlik

Opioid analjezikler bazen izleme ve glukokortikoid replasman tedavisi gerektiren tersinir adrenal yetmezliğe neden olabilir. Akut veya kronik adrenal yetmezliğin semptomları örn. şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma, düşük tansiyon, aşırı yorgunluk, iştah azalması ve kilo kaybı.

### Kullanım uyarıları

Benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi yatıştırıcı ilaçların eşzamanlı kullanımından kaynaklanan risk

Tramadol hidroklorür/Parasetamol ve benzodiazepinler gibi yatıştırıcı ilaçların veya ilgili ilaçların birlikte kullanımı sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüme neden olabilir. Bu riskler nedeniyle, alternatif tedavi seçeneklerinin mümkün olmadığı hastalar için bu yatıştırıcı ilaçlarla birlikte reçete yazılmalıdır. Sedatif ilaçlarla birlikte Tramadol hidroklorür/Parasetamol verilmesine karar verilirse, etkili en düşük doz kullanılmalı ve eşzamanlı tedavinin süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Hastalar solunum depresyonu ve sedasyon belirti ve bulguları açısından yakından izlenmelidir.

Bu bağlamda, hastaların ve tıbbi görevlilerin bu semptomların farkında olmaları konusunda bilgilendirilmesi şiddetle tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.5).

Terapötik dozlarda ve özellikle uzun süreli kullanımdan sonra tolerans, zihinsel ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. Analjezik tedavisine yönelik klinik ihtiyaç düzenli olarak gözden

geçirilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Opioid bağımlı hastalarda ve ilacı kötüye kullanım veya ilaç bağımlılığı öyküsü olan hastalarda tedavi yalnızca kısa süreli ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır. Tramadol hidroklorür/Parasetamol, kafa travması olan hastalarda, konvülsif bozukluğa eğilimli hastalarda, safra yolları bozukluklarında, şok durumunda, bilinmeyen nedenlerle bilinç değişikliği durumunda, solunum merkezini veya solunum merkezini etkileyen sorunları olan hastalarda veya intrakraniyal basıncı artmış hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Parasetamol doz aşımı bazı hastalarda hepatik toksisiteye neden olabilir. Opiyatın kesilmesi sırasında meydana gelenlere benzer yoksunluk reaksiyonu semptomları, terapötik dozlarda ve kısa süreli tedavi için bile ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.8). Hasta artık ZALDIAR tedavisine ihtiyaç duymadığında, özellikle uzun tedavi dönemlerinden sonra, yoksunluk semptomlarını önlemek için dozun kademeli olarak azaltılması önerilebilir. Nadiren, bağımlılık ve kötüye kullanım vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

- Bir çalışmada, genel anestezi sırasında enfluran ve nitroz oksit ile tramadol kullanımının intraoperatif hatırlamayı arttırdığı bildirilmiştir. Daha fazla bilgi elde edilene kadar, hafif anestezi düzlemleri sırasında tramadol kullanımından kaçınılmalıdır.
- 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.

Sepsis gibi glutasyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir.

Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini arttırabilir.

Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:

- Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp vermek
- Mide bulantısı ve kusma
- İştahsızlık

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Birlikte kullanımı kontrendike olan ilaçlar:

- *Seçici Olmayan MAO İnhibitörleri*

Serotonerjik sendrom riski: diyare, taşikardi, hiperhidrozis, titreme, zihin karışıklığı ve hatta koma.

- *Seçici-A MAO İnhibitörleri*

Seçici olmayan MAO inhibitörlerinden ekstrapolasyon

Serotonerjik sendrom riski: diyare, taşikardi, hiperhidrozis, titreme, zihin karışıklığı ve hatta koma.

- *Seçici-B MAO İnhibitörleri*

Serotonerjik bir sendromu çağrıştıran merkezi eksitasyon semptomları: diyare, taşikardi, hiperhidrozis, titreme, zihin karışıklığı ve hatta koma.

Hasta daha önce MAO inhibitörleri ile tedavi olmuşsa, tramadol tedavisine başlamadan önce aradan en az iki hafta geçmesi gerekir.

Birlikte kullanımı önerilmeyen ilaçlar:

- *Alkol*

Alkol, opioid analjeziklerin sedatif etkilerini arttırmaktadır.

Dikkat üzerine etkisi araç ve makine kullanımını tehlikeli yapabilir. Bu sebepten ZALDIAR alkol ile birlikte alınmamalıdır.

- *Karbamazepin ve diğer enzim indükleyicileri*

Karbamazepin ve diğer enzim indükleyici ilaçlarla birlikte kullanıldığında, tramadolün azalan plazma konsantrasyonuna bağlı olarak, etkisinde ve etki süresinde kısalma olabilir. Bundan dolayı birlikte kullanımı önerilmemektedir.

- *Opioid agonistleri-antagonistleri (buprenorfin, nalbufin, pentazosin)*

Kesilme sendromu riski ile birlikte reseptördeki kompetitif blokaj etkisinden dolayı analjezik etkide azalma meydana gelir.

Birlikte kullanımı dikkat gerektiren ilaçlar:

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

- *Serotoninerjik İlaçlar*

Tramadol'ün selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRİ), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRİ), MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve mirtazapin vb. ilaçlarla eş zamanlı kullanımı serotonin toksisitesine neden olabilir. Bu sebeple dikkatli kullanım önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Serotoninerjik ilacın kesilmesi, genellikle hızlı bir düzelmeye sağlar. Tedavi semptomlarının tipine ve şiddetine göre değişir.



- *Opioid türevleri*

Diğer opioid türevleri (antitussif ilaçlar ve yerine koyma tedavileri dahil) benzodiazepinler ve barbitüratlar doz aşımında ölümcül olabilecek solunum baskılanması riskini artırır.

- *Diğer opioid türevleri (antitussif ilaçlar ve ikame tedavileri dahil)*

Diğer merkezi sinir sistemi depresanları, diğer opioid türevleri (öksürük ilaçları ve yardımcı tedaviler dahil), diğer anksiyolitikler, hipnotikler, yatıştırıcı antidepresanlar, yatıştırıcı antihistaminikler, nöroleptikler, merkezi etkili antihipertansif ilaçlar, talidomid ve baklofen gibi diğer merkezi sinir sistemi depresanları.

- *Benzodiazepinler veya ilgili maddeler gibi yatıştırıcı tıbbi ürünler*

Opioidlerin benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi yatıştırıcı ilaçlarla birlikte kullanımı, ilave MSS depresan etkileri nedeniyle sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskini artırır. Eşzamanlı kullanımın dozu ve süresi sınırlı olmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Tıbbi açıdan uygun olduğunda, ZALDIAR ve varfarin türü ilaçların aynı anda kullanıldığı durumlarda, artan INR raporlarına bağlı olarak protrombin zamanının periyodik değerlendirmesi yapılmalıdır.

- Bazı klinik çalışmalarda antiemetik 5HT<sub>3</sub> antagonisti ondansetron'un pre- ve postoperatif dönemde uygulanmasının postoperatif ağrı için gereken tramadol miktarının artmasına yol açabileceği gösterilmiştir.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum* -sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksisite riskini arttırabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri bulunmamaktadır.

### **4.6.Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamasına dair herhangi bir bilgi yoktur.

#### **Gebelik dönemi**

Bu ilaç, tramadol dahil aktif bileşenlerin sabit bir kombinasyonu olduğundan, hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

#### **Parasetamol:**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi hakkında bir sonuca varmak için yetersizdir. Gebe kadınlara ilişkin büyük miktarda veri ne malformatif ne de fetoneonatal toksisite göstermemektedir. Rahim içinde parasetamole maruz kalan çocuklarda nörogelişim üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kesin olmayan sonuçlar göstermektedir.

#### **Tramadol:**

Gebelik sırasında kullanımının güvenliliği hakkındaki verilerin yetersizliği sebebiyle gebelerde tramadol kullanılmamalıdır. Doğum öncesi ve sırasındaki tramadol uygulaması uterus kasılması üzerine etki etmez. Yenidoğanlarda klinik olarak anlamlı olmayan solunum hızı değişikliklerine neden olabilir. Gebelik sırasında uzun dönem kullanımı yenidoğanda çekilme sendromuna yol açabilir.

ZALDİAR'ın gebelik döneminde kullanılması önerilmemektedir.

#### **Laktasyon dönemi**

ZALDİAR tramadol içeren bir kombinasyon olduğundan emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### Parasetamol:

Parasetamol klinik olarak anlamlı olmayan miktarda anne sütüne geçer. Herhangi bir istenmeyen etki görülmemesine rağmen emzirme döneminde sadece hekim tavsiyesiyle kullanılmalıdır.

### Tramadol:

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 gözlemler tramadolün üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmadığını düşündürmektedir. Hayvan çalışmaları tramadolün fertilite üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Tramadol ve parasetamol'ün fertilite üzerine çalışması bulunmamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Tramadolun alkol ve diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanıldığında daha da baskın şekilde ortaya çıkan uyuşukluk ve baş dönmesine neden olabileceği göz önüne alınmalıdır. Bu durumda hasta araba kullanmaması, dikkat gerektiren tehlike işler yapmaması ya da makine başında çalışmaması konusunda uyarılmalıdır.

### **4.8.İstenmeyen etkiler**

Parasetamol/tramadol hidroklorür kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalar sırasında en sık bildirilen istenmeyen etkiler hastaların %10'undan fazla görülen bulantı, baş dönmesi ve uyku halidir.

İlaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipoglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Zihin bulanıklığı, ruh halinde değişiklikler (kaygı, sinirlilik, öforik ruh hali), uyku bozuklukları

Yaygın olmayan: Depresyon, halüsinasyonlar, kabuslar

Seyrek: İlaç bağımlılığı, deliryum

### **Pazarlama sonrası gözetim**

Çok seyrek: İlacın kötüye kullanımı

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Uyku hali, sersemlik hali

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Yaygın olmayan: İstem dışı kasılmalar, parestezi, amnezi

Seyrek: Ataksi, konvülsiyon, senkop, konuşma bozukluğu

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Bulanık görme, miyozis, midriyazis

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Tinnitus

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Palpitasyon, taşikardi, aritmi

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, ani ateş basması (özellikle menopoz döneminde)

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Nefes darlığı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, ishal, karın ağrısı, dispepsi, hazımsızlık, gaz

Yaygın olmayan: Disfaji, melana

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Hiperhidroz, kaşıntı

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları (deri döküntüsü, ürtiker)

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Albüminüri, işeme bozukluğu (dizüri ve üriner retansiyon)

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ürperme, göğüs ağrısı

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Hepatik transaminaz düzeylerinde artış

Klinik çalışmalarda gözlenmemesine rağmen, tramadol ya da parasetamol kullanımı ile ilişkili olduğu bilinen istenmeyen etkiler aşağıdaki gibidir.

### **Parasetamol**

#### **Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları**

Trombositopeni ve agranülositoz dahil olmak üzere kan diskrazileri bildirilmiştir, ancak bunlar parasetamol ile mutlaka nedensel olarak ilişkili değildir.

Varfarin benzeri bileşiklerle birlikte uygulandığında parasetamolün hipoprotrombinemi üretebileceğini öne süren birkaç rapor vardır. Diğer çalışmalarda protrombin zamanı değişmemiştir.

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil). Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Parasetamolün yan etkileri nadirdir ancak deri döküntüsü dahil aşırı duyarlılık oluşabilir.

Çok seyrek olarak ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir.

### **Tramadol**

#### **Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları**

Tramadolün pazarlama sonrası gözlenmesi, protrombin zamanlarında yükselme de dahil olmak üzere, varfarin etkisinde nadir değişiklikler ortaya çıkarmıştır.

#### **Kardiyak hastalıklar**

Postural hipotansiyon, bradikardi, çökme (tramadol).

### **Psikiyatrik hastalıklar**

İlacın dozuna ve kişiye göre değişen tramadol uygulamasını takiben psikişik yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar, ruh halinde değişiklikler (genellikle keyifli nadiren keyifsiz olma durumu), aktivite durumunda değişiklik (genellikle hareketsizlik nadiren çok hareketlilik durumu), bilişsel ve duyuşsal kapasitede değişiklik (karar verme yeteneğinde azalma) içerir.

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Bilinmiyor: Serotonin sendromu

Seyrek: İştahda değişiklik, motor güçsüzlük ve solunum depresyonu

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Solunum sistemi ile ilişkili alerjik reaksiyonlar (dispne, bronkospazm, hırıltı, anjiyonörotik ödem) ve anafilaksi

Bilinmiyor: Hıçkırık

Nedensel bir ilişki kurulmamasına rağmen astımın kötüleştiği bildirilmiştir.

Tedavi dozlarında ve kısa dönemli tedavide bile, opiat kesilmesi sırasında gözlenenlere benzer kesilme reaksiyonu semptomları (ajitasyon, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, hiperkinezi, tremor ve gastrointestinal semptomlar) gelişebilir. Tramadolün ani kesilmesinde ortaya çıkabilecek çok seyrek görülen semptomlar ise; panik atak, şiddetli anksiyete, halüsinasyon, parestezi, kulak çınlaması ve sıradışı MSS belirtileridir.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

ZALDIAR etkin bileşenlerden oluşan sabit dozlu bir kombinasyondur.

Doz aşımı halinde tramadol ya da parasetamol veya her ikisine ait zehirlenme belirtileri görülebilir.

*Parasetamol doz aşımı semptomları*

Parasetamole bağlı doz aşımı semptomları özellikle küçük çocuklarda çok önem taşımaktadır. İlk 24 saat içerisinde görülen parasetamol doz aşımı semptomları benizde solma, mide bulantısı, kusma, anoreksi ve karın ağrısıdır. Sindirimden sonra 12 ile 48 saat arasında karaciğer hasarı görülebilir. Glukoz metabolizmasında anormallikler ve metabolik asidoz oluşabilir. Ciddi zehirlenmelerde, hepatik bozukluklar, ensefalopati, koma ve hatta ölüme kadar gidebilir. Hastada ciddi karaciğer hasarı olmasa bile akut tübüler nekroz ile seyreden akut böbrek bozukluğu gelişebilir. Kalp ritm bozuklukları ve pankreatit bildirilmiştir.

7,5-10 g ya da daha fazla parasetamol alan yetişkinlerde karaciğer hasarı görülmesi mümkündür. Toksik metabolitin aşırı miktarda alınması halinde bunun geri dnlme şekilde karaciğer dokusuna bağlanacağı bilinmektedir (normal dozda parasetamol alındığında yeterli miktarda glutatyon ile birlikte detoksifiye edilebilir).

#### *Tramadol doz aşımı semptomları*

Tramadola bağlı doz aşımı semptomları olarak diğer merkezi etkili analjeziklerin (opioidler) neden olduğu zehirlenmelere ait semptomlar beklenmektedir. Bunlar arasında miyozis, kusma, kardiyovasküler kollaps, komaya kadar giden bilinç bozukluğu durumları ve solunumun durmasına kadar giden solunum baskılanması sayılabilir.

Serotonin sendromu da bildirilmiştir.

#### ***Acil durum tedavisi:***

- Hasta derhal uzman bir birime sevk edilip solunum ve dolaşım fonksiyonları kontrol altına alınmalıdır.
- Doz aşımından sonra mümkün olan en kısa sürede, hepatik testlerin gerçekleştirilebilmesi ve parasetamol ile tramadol plazma konsantrasyonunun ölçülebilmesi için kan rneği alınmalıdır.
- Bu testler her 24 saatte bir tekrar edilir. Genel olarak hepatik enzimlerde (AST; ALT) artış gözlemlenir ve bu artış bir ya da iki haftada normale döner.
- Hasta bilinçli iken kusması sağlanarak ya da mide lavajı ile midesi boşaltılır.
- Hava yolunun açık kalmasını sağlamak ya da kardiyovasküler fonksiyonların düzenini sağlamak gibi yardımcı önlemler de alınmalıdır; solunum bozukluğunun düzeltilebilmesi için nalokson kullanılmalıdır. Nöbetler diazepam ile kontrol altına alınabilir.

- Tramadol serumdan hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon ile çok az elimine edilebilir. Bu nedenle ZALDİAR akut zehirlenme tedavisinde, detoksifikasyon amacıyla tek başına hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon uygun değildir.

Parasetamol doz aşımı tedavisinde hızlı bir tedavi gereklidir. Belirgin erken semptomlar olmasa bile hastalar hızlı medikal gözlem için acilen hastaneye götürülmeli ve önceki 4 saatte, erişkin ve ergenler 7,5 gram veya üzeri; çocuklar 150 mg/kg veya üzeri parasetamol almış ise, gastrik lavaj yapılmalıdır. Karaciğer hasar gelişimi riskini değerlendirmek amacıyla doz aşımından 4 saat sonra kanda parasetamol konsantrasyonları ölçülmelidir (parasetamol doz aşımı nomogramından faydalanarak). Doz aşımı sonrası 48 saate kadar yararlı etkileri olabilecek oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein (NAC) eklenmesi gerekebilir. İntravenöz NAC, doz aşımını takiben 8 saat içinde başlanması durumunda en faydalıdır. Yine de doz aşımını takiben 8 saatten uzun süre geçtiği durumda bile NAC verilmeli ve tam tedavi dozunda devam edilmelidir. Şiddetli doz aşımından şüphelenilmesi durumunda NAC tedavisi hızlı bir şekilde başlanmalıdır. Genel destekleyici önlemler mevcut olmalıdır. Alındığı bildirilen parasetamol miktarından bağımsız olarak parasetamol antidotu NAC hemen, mümkünse doz aşımını takiben ilk 8 saat içinde oral veya intravenöz uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, diğer opioidler

ATC kodu: N02AJ13

Tramadol, merkezi etkili bir opioid analjeziktir. Opioiderjik  $\mu$  reseptörlerine ( $OP_3$ ) ilgisi daha fazla olmakla birlikte,  $\delta$  ( $OP_1$ ) ve  $\kappa$  ( $OP_2$ ) reseptörlerinin de selektif olmayan saf bir agonistidir. Analjezik etkisine katkıda bulunan diğer mekanizmalar nöronal noradrenalin geri-alımının engellenmesi ve serotonin salımının artırılmasıdır. Tramadol antitussif etkiye sahiptir. Morfinden farklı olarak tramadolün analjezik etkili dozlarında solunum baskılayıcı etkisi bulunmamaktadır. Benzer biçimde mide-barsak motilitesi de değişmez. Kardiyovasküler etkiler genellikle hafiftir. Tramadolün gücünün, morfinin 1/10-1/6'sı kadar olduğu düşünülmektedir.

Parasetamolün analjezik özelliklerinin kesin mekanizması bilinmemektedir ve merkezi ve periferik etkileri içerebilir.

ZALDİAR, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ağrı merdiveninde II. basamakta konumlandırılmış olup bu öneriye uygun kullanılmalıdır.



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Tramadol rasemik şekilde alınır. Tramadolün [+] ve [-] şekilleri ile M1 metaboliti kanda tespit edilmiştir. Her ne kadar tramadol alımından sonra hızla emilse de emilimi parasetamole kıyasla daha yavaştır ve yarılanma ömrü daha uzundur.

Tek ve tekrarlanan dozlarda ZALDİAR verilmiş olan sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar sırasında, aktif maddelerin tek başına kullanıldığı zamanki parametreleri ile karşılaştırıldığında her bir aktif maddenin kinetik parametrelerinde belirgin klinik değişiklik gözlemlenmemiştir.

Tek doz tramadol/parasetamol (37,5 mg/325 mg) uygulaması sonrasında (+)-tramadol/(-)-tramadol ve parasetamol 64,3/55,5 ng/ml ve 4,2 mikrogram/ml'lik zirve plazma konsantrasyonlarına 1,8. ve 0,9 saatlerde ulaşılmıştır. Ortalama eliminasyon yarı ömürleri  $t_{1/2}$  5.1/4,7 saat [(+)-tramadol/(-)-tramadol] ve 2,5 saattir (parasetamol)dir.

Tramadol hidroklorür/Parasetamol'ün tek ve tekrarlı oral uygulamasından sonra sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakokinetik çalışmalar sırasında, tek başına kullanılan aktif bileşenlerin parametrelerine kıyasla her bir aktif bileşenin kinetik parametrelerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

### Emilim:

Rasemik tramadol, oral uygulamadan sonra hızla ve neredeyse tamamen emilir. Tek 100 mg'lık bir dozun ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %75'tir. Tekrarlanan uygulamalardan sonra biyoyararlanımı artar ve yaklaşık %90'a kadar ulaşır.

Tramadol hidroklorür/Parasetamol uygulamasından sonra, parasetamolün oral emilimi hızlıdır ve neredeyse tamamlanır ve esas olarak ince bağırsakta gerçekleşir. Parasetamolün doruk plazma konsantrasyonlarına bir saat içinde ulaşılır ve tramadolün birlikte uygulanmasıyla değişmez.

ZALDİAR'ın yiyeceklerle birlikte alınmasının plazma doruk konsantrasyonu ve tramadolün veya parasetamol emilim oranı uzaması üzerine belirgin bir etkisi bulunmamaktadır ve ZALDİAR yemek saatlerinden bağımsız olarak alınabilir.

### Dağılım:

Tramadolün doku afinitesi yüksektir. ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l) ve plazma proteinine bağlanma yaklaşık %20'dir.

Parasetamol vücut sıvılarına eşit dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kgdır. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür. Parasetamolün oldukça az bir bölümü (yaklaşık %20) plazma proteinlerine bağlanır.

### Biyotransformasyon:

Tramadol oral yolla alındıktan sonra yaygın bir şekilde metabolize olur. Dozun yaklaşık %30'u değişmeden, %60'ı da metabolit şeklinde idrarla atılır.

Majör metabolik yollar karaciğerde N- ve O-demetilasyon ve glukuronidasyon veya sülfatasyondur.

Tramadol O-demetilasyonla metabolit M1'e (CYP2D6 enzimi ile katalize edilir) ve N-demetilasyon ile metabolit M2'ye metabolize olur (CYP3A4 enzimi ile katalize edilir). M1 daha sonra N-demetilasyonla ve glukuronik asit konjugasyonu ile metabolize olur. M1'in plazma eliminasyon yarılanma ömrü 7 saattir. M1 metaboliti analjezik özelliklere sahiptir ve ana ilaçtan çok daha etkilidir. M1 plazma konsantrasyonları tramadolden birkaç kat daha düşüktür ve klinik etkisi artan dozlarda değişiklik göstermez.

Parasetamol iki majör hepatik yolla, başlıca karaciğerde metabolize edilir: glukuronidasyon ve sülfatlaşma. İkinci yol terapötik dozların üzerindeki dozlarda hızlıca doymuş olabilir. Normal kullanım koşulları altında küçük bir fraksiyon (%4'ten az) sitokrom P 450 ile, azaltılmış glutasyon ile hızla detoksifiye edilen ve sistein ve merkapturik asit konjugasyondan sonra idrarla atılan aktif bir ara maddeye (N-asetil benzokuinonimin) metabolize edilir. Ancak, aşırı doz aşımı sırasında bu metabolitin miktarı arttırılır.

### Eliminasyon:

Tramadol ve metabolitleri böbrekler yoluyla atılırlar. Parasetamolün yarılanma ömrü yetişkinlerde yaklaşık 2 ila 3 saattir. Çocuklarda kısa, yenidoğanda ve sirotik hastalarda biraz daha uzundur. Parasetamol esasen doza bağımlı glukuro ve sülfokonjugat türevleri oluşumuyla elimine edilir. Parasetamolün %9'undan daha az bir kısmı değişmeden idrarla birlikte atılır. Böbrek yetmezliğinde her iki bileşenin yarılanma ömrü uzamaktadır.

### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Pozolojiye uyulduğunda doğrusal farmakokinetik gösterir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Karsinojenik ya da mutajenik etkileri veya doğurganlık üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere sabit doz kombinasyonu (tramadol ve parasetamol) ile prelinik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Oral tramadol/parasetamol kombinasyonu verilen farelerde ilacın neden olduğu öne sürülebilecek teratojenik bir etkiye rastlanmamıştır.

Tramadol/parasetamol kombinasyonunun, farelerde materno-toksik dozda (50/434 mg/kg tramadol/parasetamol) embriyotoksik ve fötotoksik olduğu kanıtlanmıştır; bu doz insanlardaki maksimum terapötik dozun 8.3 katıdır. Bu dozda teratojenik etki gözlenmemiştir. Embriyo ve fetüs üzerindeki toksisite sonuçları fetüs ağırlığında azalma ve kaburga sayısında artış ile kendini gösterir. Daha az ciddi materno-toksik etkiye (10/87 ve 25/217 mg/kg tramadol/parasetamol) neden olan daha düşük dozlar embriyo ve fetüs üzerinde toksik etki göstermez.

Standart mutajenite testlerinin sonuçları insanlarda tramadol için potansiyel genotoksik risk bulunmadığını göstermektedir.

Karsinojenisite testlerinin sonuçları insanlarda tramadol için herhangi bir risk bulunduğunu göstermemektedir.

Çok yüksek dozlarda tramadol verilen hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, organ gelişimi, kemikleşme ve doğum öncesi ölümler gibi materno-toksiteye bağlı olan etkiler görülmüştür. Doğurganlık performansı ve döl gelişimi üzerinde etki görülmemiştir. Tramadol plasentadan geçer. Erkek farelerde 50 mg/kg ve dişi farelerde 75 mg/kg'a kadar olan tramadol dozlarının alımından sonra doğurganlık üzerinde herhangi bir etkiye rastlanmamıştır.

Geniş kapsamlı araştırmalarda tedavi dozlarındaki parasetamolün neden olduğu genotoksik risk bulunduğuna dair bir bulguya rastlanmamıştır.

Fareler ve sıçanlar üzerindeki uzun süreli çalışmalar parasetamolün hepatotoksik olmayan dozajlarında buna bağlı tümör oluşumu riski bulunmadığını göstermektedir.

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar ve insanlar üzerindeki geniş kapsamlı deneyimler sonucunda bugüne dek üreme toksitesine ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet özü:

Toz selüloz

Pre-jelatinize nişasta

Sodyum nişasta glikolat

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

#### Film kaplama:

Opadry sarı YS-1-6382

- Hipromelloz
- Titan dioksit (E171)
- Makrogol 400
- Sarı demir oksit (E172)
- Polisorbat 80
- Karnauba mumu

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

Kağıt/PET/aluminyum-PVC blister pakette 36 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Bu ürün herhangi özel bir saklama koşulu gerektirmemektedir.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 ve 20 film tabletlik blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte

#### **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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467

Maslak / Sarıyer / İstanbul

Tel: (0212) 366 84 00

Faks: (0212) 276 20 20

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

124/24

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi: 12.09.2011

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**