

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

CONTRAMAL RETARD 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 100 mg tramadol hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 2,548 mg/tablet

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz yuvarlak, film kaplı tablet.

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 tablet) aşmamalıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki gençlerde: Başlangıç dozu sabah ve akşam olacak şekilde günde iki kez 50-100 mg tramadol hidroklorürdür. Eğer ağrı tedavisi etkisiz kalırsa doz günde iki kez 150-200 mg tramadol hidroklorüre yükseltilebilir.

Uygulama süresi:

Hiç bir koşulda CONTRAMAL terapötik olarak kesinlikle gerekli olan durumdan daha uzun kullanılmamalıdır. Hastalığın şiddetine göre, daha uzun CONTRAMAL tedavisine ihtiyaç varsa düzenli ve dikkatli değerlendirmeler yapılmalıdır (gerekirse, tedavi içinde aralar verilmelidir). Böylece tedavi gereksinimine ne kadar ihtiyaç olduğuna karar verilmelidir.

Uygulama şekli:

CONTRAMAL RETARD film kaplı tabletler daima bütün olarak, bölmeden ve çiğnemen, yeterli miktarda sıvı ile, tercihen sabah ve akşam aç karnına veya yemeklerden sonra alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Şiddetli böbrek ve/veya karaciğer yetmezliğinde CONTRAMAL RETARD kullanımı önerilmemektedir.

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 hastanın gereksinimine göre gerekirse doz aralıkları uzatılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

CONTRAMAL RETARD aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Etkin maddeye 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 (Bkz. Bölüm 4.5),
- Tedavi ile kontrol edilemeyen epilepsi hastalarında,
- Uyuşturucu yoksunluk tedavisi amacıyla
- 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir.
- 18 yaş altındaki çocuklarda; tonsil ve/veya adenoid cerrahisi sonrasında ağrının tedavisi amacı ile kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri

- CONTRAMAL RETARD 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.
- şiddetli böbrek ve/veya karaciğer yetmezliğinde CONTRAMAL RETARD kullanımı önerilmemektedir.
- Opioidlere duyarlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Tedavi edilen hastada solunum depresyonu varsa veya aynı zamanda merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçlar kullanılıyorsa (Bkz. Bölüm 4.5) veya önerilen doz belirgin şekilde aşılmışsa (Bkz. Bölüm 4.9), bu durumlarda solunum depresyonu oluşabileceğinden tedavi dikkatli uygulanmalıdır.
- CONTRAMAL RETARD ile benzodiazepinler veya ilgili maddeler gibi sedatif tıbbi ürünlerin birlikte kullanımı sedasyon, solunum depresyonu, koma ve lme neden olabilir. Bu riskler nedeniyle, bu sedatif ilaçlarla birlikte reçeteleme alternatif tedavi seçeneklerinin mümkün olmadığı hastalar için saklanmalıdır. CONTRAMAL RETARD'ın sedatif tıbbi ürünlerle birlikte reçete etme kararı verilirse, etkili en düşük CONTRAMAL RETARD dozu kullanılmalı ve eş zamanlı tedavinin süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.
- Hastalar solunum depresyonu ve sedasyon belirti ve bulguları açısından yakından izlenmelidir. Bu bağlamda, hastaların ve bakıcılarının bu semptomların farkında olmaları konusunda bilgilendirilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- Opioidler, merkezi uyku apnesi ve uykuyla ilişkili hipoksemi dahil olmak üzere uyku ile ilgili solunum bozukluklarına neden olabilir. Opioid kullanımı, doza bağlı bir şekilde merkezi uyku apnesi riskini artırır. Merkezi uyku apnesi ile başvuran hastalarda toplam opioid dozunun azaltılması düşünülmelidir.
- Önerilen dozlarda CONTRAMAL RETARD kullanan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Doz önerilen günlük maksimum dozu (400 mg) aşarsa risk artabilir. Ek olarak CONTRAMAL RETARD, nöbet eşliğini düşüren başka ilaçlar kullanan hastalarda nöbet riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.5). Epilepsi hastalarında veya nöbetlere yatkınlığı olan hastalarda CONTRAMAL RETARD yalnızca mutlaka gerekliyse kullanılmalıdır.
- 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 eş zamanlı tedavi klinik olarak garanti ediliyorsa, özellikle tedavinin başlangıcında ve doz artırımlarında hastanın dikkatli bir şekilde gözlenmesi tavsiye edilmektedir.
- Serotonin sendromunun semptomları arasında mental durum değişiklikleri, otonomik dengesizlik, nöromusküler anormallikler ve/veya gastrointestinal semptomlar yer almaktadır.
- Aşağıdakilerden biri gözlemlendiğinde serotonin sendromu olasıdır
 - Spontan klonus
 - Ajitasyon veya terleme ile indüklenebilir veya oküler klonus
 - Tremor ve hiperrefleksi
 - Hipertoni ve vücut ısısı $> 38^{\circ}\text{C}$ ve indüklenebilir veya oküler klonus
- Serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, semptomların şiddetine bağlı olarak dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Serotonerjik ilaçların kesilmesi genellikle hızlı bir iyileşme sağlamaktadır.
- Bir hasta artık tramadol tedavisine ihtiyaç duymadığında, yoksunluk semptomlarını önlemek için dozun kademeli olarak azaltılması önerilebilir.
- İlaç bağımlılığı, toleransı ve kötüye kullanım potansiyeli
- Özellikle uzun süreli kullanımdan sonra tolerans, psikolojik ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. Tüm hastalar için, bu ilacın uzun süreli kullanımı, terapötik dozlarda bile ilaç bağımlılığına (bağımlılığa) yol açabilir. Şu anda veya geçmişte madde kötüye kullanımı

bozukluğu (alkol kötüye kullanımı dahil) veya akıl sağlığı bozukluğu (örneğin majör depresyon) olan kişilerde riskler artar. Opioid kötüye kullanımı riski taşıyan hastalar için reçete yazarken ek destek ve izleme gerekli olabilir.

- Reçetesiz satılan ilaçlar da dahil olmak üzere eş zamanlı ilaçları ve geçmişteki ve mevcut tıbbi ve psikiyatrik durumları belgelemek için kapsamlı bir hasta öyküsü alınmalıdır.
- Hastalar, kronik kullanımda tedavinin daha az etkili olduğunu görebilir ve başlangıçta deneyimledikleri ile aynı düzeyde ağrı kontrolü elde etmek için dozu artırma ihtiyacını ifade edebilirler. Hastalar ayrıca tedavilerini ek ağrı kesicilerle tamamlayabilirler. Bunlar, hastanın tolerans geliştirdiğinin işaretleri olabilir.
- Tolerans geliştirmenin riskleri hastaya açıklanmalıdır.
- Aşırı veya yanlış kullanım aşırı doz ve/veya ölümlerle sonuçlanabilir. Hastaların sadece kendilerine verilen ilaçları reçete ettikleri dozda kullanmaları ve bu ilacı başka kimseye vermemeleri önemlidir.
- Hastalar kötüye kullanım, yanlış kullanım veya bağımlılık belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Analjezik tedaviye yönelik klinik ihtiyaç düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

İlaç yoksunluğu sendromu

- Herhangi bir opioid ile tedaviye başlamadan önce, tramadol tedavisini sonlandırmak için bir geri çekme stratejisi oluşturmak için hastalarla bir görüşme yapılmalıdır.
- Tedavinin aniden kesilmesi veya dozun azaltılması nedeniyle ilaç yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir. Bir hasta artık terapiye ihtiyaç duymadığında, yoksunluk semptomlarını en aza indirmek için dozun kademeli olarak azaltılması tavsiye edilir. Yüksek bir dozun azaltılması haftalar veya aylar alabilir.
- Opioid ilaç yoksunluğu sendromu, aşağıdakilerden bazıları veya tümü ile karakterize edilir: huzursuzluk, gözyaşı, burun akıntısı, esneme, terleme, titreme, kas ağrısı, midriyazis ve çarpıntı. Sinirlilik, ajitasyon, anksiyete, hiperkinezi, titreme, halsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık, karın krampları, bulantı, kusma, ishal, kan basıncında artış, solunum hızında veya kalp hızında artış gibi başka semptomlar da gelişebilir.
- Kadınlar hamilelik sırasında bu ilacı alırsa, yeni doğan bebeklerinin neonatal yoksunluk sendromu yaşama riski vardır.
- CONTRAMAL RETARD opioid bağımlı hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun değildir. Bir opioid agonisti olduğu halde CONTRAMAL RETARD morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaz.

- Hiperaleji
- Uzun süreli opioid tedavisi gören hastada artan ağrı varsa hiperaleji teşhisi konulabilir.
- Bu, hastalığın ilerlemesiyle ilgili ağrıdan veya opioid toleransının gelişmesinden kaynaklanan şiddetli ağrıdan niteliksel ve anatomik olarak farklı olabilir. Hiperaleji ile ilişkili ağrı, önceden var olan ağrıdan daha yaygın ve nitelik olarak daha az tanımlanmış olma eğilimindedir. Hiperaleji semptomları, opioid dozunun azaltılmasıyla düzelebilir.

- 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
Macar	%1,9
Kuzey Avrupalı	%1 ila %2

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.

- 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 yakın izleme yapılmalıdır.

18 yaş altındaki çocuklarda; tonsil ve/veya adenoid cerrahisi sonrasında ağrının tedavisi amacı ile kullanımı kontrendikedir.

– 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. 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. Bu faktörler opioid toksisitesinin semptomlarını kötüleştirebilir.

– Adrenal yetmezlik

Opioid analjezikler bazen izleme ve glukokortikoid replasman tedavisi gerektiren geri dönüşümlü 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.

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CONTRAMAL RETARD, 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. CONTRAMAL RETARD tedavisi sırasında MAO inhibitörleri ile aynı etkileşimler dışlanamaz.

CONTRAMAL RETARD'ın alkol dahil santral sinir sistemini deprese edici diğer tıbbi ürünlerle bir arada kullanımı SSS etkilerini potansiyalize edebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Opioidlerin benzodiazepinler veya ilgili maddeler gibi yatıştırıcı tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı, ilave merkezi sinir sistemi depresan etkisi nedeniyle sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskini artırır. CONTRAMAL RETARD dozu ve birlikte kullanım süresi sınırlı olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Farmakokinetik çalışmaların sonuçları, CONTRAMAL RETARD ile birlikte veya öncesinde simetidin (enzim inhibitörü) uygulanmasının klinik anlamlarda 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.

CONTRAMAL'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 yaşamı tehdit edici şartlarda serotonin sendromuna neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

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, ritonavir ve eritromisin gibi diğer aktif maddeler, tramadolün metabolizmasını (N-demetilasyon) ve muhtemelen aktif O-demetilli metabolitinin metabolizmasını inhibe edebilirler. Bu tip etkileşimlerin klinik önemi araştırılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.8).

Sınırlı sayıda çalışmada, antiemetik 5-HT₃ antagonisti ondansetronun pre- veya postoperatif uygulanışı, postoperatif ağrısı olan hastalarda tramadol gereksinimini artırmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tramadolün kadınlardaki güvenliliği kanıtlanmadığından CONTRAMAL RETARD korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. CONTRAMAL RETARD kullanan kadınlar uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Tramadol ile yapılan hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda yeni doğanlarda organ gelişiminde, kemik büyümesinde ve mortalite hızında etkiler gözlenmiştir. Tramadol

plasentayı geçer. İnsanda gebelikte tramadolün güvenliliği ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Bu yüzden CONTRAMAL RETARD gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebe bir kadında uzun süre opioid kullanımı gerekiyorsa hastaya neonatal opioid yoksunluk sendromu riski konusunda bilgi verilmeli ve uygun tedavinin sağlandığından emin olunmalıdır.

Doğumdan önce veya doğum sırasında verilen Tramadol uterus kasılmalarını etkilemez. Gebelik sırasında kronik kullanımı neonatal yoksunluk belirtilerine yol açabilir. Doğum sırasında uygulama yenidoğanda solunumu baskılayabilir ve çocuk için bir panzehir hazır bulundurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Tramadol anne sütüne geçebileceğinden ve bebekte solunum depresyonuna neden olabileceğinden emziren kadınlara uygulanması önerilmez. 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 fertilite üzerine etkisini göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

CONTRAMAL RETARD 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

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek: Halüsinasyonlar, konfüzyon, uyku bozuklukları, deliryum, anksiyete ve kabus görme. Psişik advers reaksiyonlar CONTRAMAL RETARD alınışını 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).

Bilinmiyor: İlaç bağımlılığı (Bkz. Bölüm 4.4.)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali

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

Bilinmiyor: Serotonin sendromu

Konvülsiyonlar, başlıca yüksek tramadol dozlarından sonra veya nöbet eşliğini düşürebilen tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında oluşmuştur (bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız).

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 hastalıkları

Seyrek: Solunum baskılanması, dispne

Önerilen dozlar belirgin şekilde aşılsa ve diğer santral depresan maddeler birlikte alınır (bölüm 4.5'e bakınız) solunum depresyonu oluşabilir.

Astımda kötüleşme bildirilmiştir, ancak nedensel bir ilişki saptanamamıştır.

Bilinmiyor: Hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, kabızlık, ağız kuruluğu

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

Hepato-bilier hastalıkları

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 bozukluklar, bağ dokusu 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

Yaygın olmayan: İlaç yoksunluk sendromu

Opioid yoksunluğu sırasında ortaya çıkanlara benzer ilaç yoksunluğu sendromu semptomları şu şekilde ortaya çıkabilir: ajitasyon, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, hiperkinezi, titreme ve

gastrointestinal semptomlar. Tramadolün kesilmesiyle çok nadiren görülen diğer semptomlar şunlardır: panik ataklar, şiddetli anksiyete, halüsinasyonlar, paresteziler, kulak çınlaması ve olağandışı CNS semptomları (yani konfüzyon, sanrılar, depersonalizasyon, derealizasyon, paranoya).

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

Hastalar, yüksek dozun belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve aile ve arkadaşlarının da bu belirtilerden haberdar olduğundan emin olunmalı ve ortaya çıkarsa derhal tıbbi yardım alınmalıdır.

Semptomlar

Preseptite, 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.

Serotonin sendromu da raporlanmıştır.

Tedavi

Genel acil müdahale ilkeleri uygulanır. Solunum yolu açık tutulur (aspirasyon), semptomlara göre solunum ve dolaşımın sürdürülmesi sağlanır. Solunum depresyonu için antidot naloksondur. Hayvan deneylerinde naloksonun konvülsiyonlar üzerine etkisi yoktur. Bu vakalarda intravenöz diazepam verilmelidir.

Oral yoldan intoksikasyon durumunda, aktif kömür ve gastrik lavaj uygulaması ile yapılan gastrik dekontaminasyon, tramadolün yutulmasından sonraki 2 saat içinde yapılmalıdır. Daha sonraki bir zaman noktasında gastrointestinal dekontaminasyon, istisnai olarak büyük

miktarlarda veya uzun süreli salınımlı formülasyonlarla zehirlenme durumunda faydalı olabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer opioidler

ATC kodu: N02AX02

Tramadol santral olarak etki gösteren bir opioid analjeziktir. μ , δ ve κ 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 salımının artırılmasıdır.

Tramadol antitusif bir etkiye de sahiptir. Morfinin aksine, tramadolun 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.

Pediyatrik popülasyon

Tramadolün enteral ve parenteral uygulamasının etkileri yenidoğandan 17 yaşına kadar 2000'in üzeri pediyatrik hastanın katıldığı klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda incelenen analjezi endikasyonları; postoperatif ağrı (özellikle abdominal), diş çekimi sonrası gözlenen ağrı, kırık, yanık ve trauma sonucu ve 7 gün analjezik tedaviye gereksinim duyulan diğer ağırlı durumlardı.

2 mg/kg tek dozda veya 8 mg/kg/gün dozuna kadar (400 mg/gün dozuna kadar) multipl dozlarda tramadolün etkinliği plasebodan daha yüksek ve parasetamol, nalbufin, petidin veya düşük doz morfinden daha fazla veya eşit düzeydedir. Tramadolün güvenlik profili erişkinler ve 1 yaş üzeri pediyatrik hastalarda benzerdir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Oral verilişten sonra tramadolün %90'ından fazlası emilir. Ortalama mutlak biyoyararlanımı, birlikte alınan yemeklerden bağımsız olarak yaklaşık %70'tir. Emilen ve metabolize olmayan mevcut tramadol arasındaki bu farklılığın muhtemel nedeni ilk-geçiş etkisidir. Oral uygulama sonrası ilk geçiş etksi maksimum %30'dur.

Tramadol 100 mg uygulamasından sonra, 4,9 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/ml ulaşılır.

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

İnsanlarda tramadol başlıca N- ve O-desmetilasyon ve O-desmetilli 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 izoenzimlerinin bir veya her iki tipinin inhibisyonu, tramadol veya aktif metabolitin 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 $< 5 \text{ ml/dk}$) 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.

Pediyatrik popülasyon

Tramadol ve O-desmetiltramadol'un 1-16 yaş hastalarda tek veya multipl oral doz farmakokinetik verileri, doz vücut ağırlığına uygun verildiğinde erişkinlerle genellikle benzerdi fakat 8 yaş ve altı çocuklarda kişiler arası daha yüksek değişkenlik göstermektedir.

Tramadol ve O-desmetiltramadol'un 1 yaşın altındaki çocuklarda farmakokinetik verileri araştırılmıştır fakat tam olarak tanımlanmamıştır. Bu yaş grubunu dahil eden çalışmalardan alınan bilgi, CYP2D6 yolu ile O-desmetiltramadol oluşma hızının bebeklerde sürekli arttığını ve erişkinlerin CYP2D6 aktivite düzeyine 1 yaşında ulaşıldığını göstermektedir. Ayrıca, 1 yaşın altındaki çocuklarda tam gelişmemiş glukuronidasyon sistemi ve renal fonksiyon, O-desmetiltramadolün yavaş eliminasyonuna ve birikmesine neden olabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tramadolün sıçanlarda ve köpeklerde 6-26 hafta süreyle oral ve parenteral, köpeklerde 12 ay oral tekrarlanarak verilisinde, 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. Bu belirtiler; yerinde duramama, salivasyon, konvülsiyonlar ve kilo almada azalmadır. Sıçanlar ve köpekler sırasıyla 20 mg/kg ve 10 mg/kg oral dozlarını, köpekler ise 20 mg/kg rektal dozlarını herhangi bir reaksiyon oluşmaksızın tolere etmiştir.

Sıçanlarda 50 mg/kg/gün dozunun üzerindeki tramadol dozları annede toksik etkilere neden olmuş ve yenidoğan mortalitesini artırmıştır. Yavrularda ossifikasyon bozuklukları, vajina ve göz açılmasında gecikme şeklinde gelişme geriliği oluşmuştur. Erkek ve dişi fertilitesi etkilenmemiştir. Daha yüksek dozlardan sonra (50 mg/kg/gün'den fazla) dişilerde düşük

gebelik oranı görülmüştür. Tavşanlarda 125 mg/kg dozun üzerinde annede toksik etkiler ve yavrularında iskelet anormallikleri gözlenmiştir.

Bazı *in-vitro* test sistemlerinde mutajenik etki kanıtı bildirilmiştir. *In-vivo* çalışmalar ise bu tip etkiler ortaya koymamıştır. 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-bağımlı değil) bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metilhidroksipropil Selüloz

Kolloidal Anhidr Silika

Magnezyum Stearat

Mikrokristalen Selüloz

Metilhidroksipropil Selüloz

Laktoz monohidrat (sığır sütü)

Makrogol 6000

Propilen Glikol

Talk

Titan Dioksit E 171

Purifiye Su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 30 film kaplı tablet içeren PVC / PVDC / Alüminyum folyo blister ambalaj.

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

Grünenthal GmbH, Almanya lisansı ile

Abdi İbrahim İlaç San. Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467

Maslak /Sarıyer/İstanbul

Tel : 0212 366 84 00

Fax : 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2021/199

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.2002

Yeni ruhsat tarihi : 07.07.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ