

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUAMOL 325/37,5 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Parasetamol 325 mg

Tramadol hidroklorür 37,5 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen Karbonat 501,5 mg

Sodyum Klorür 40,0 mg

Aspartam (E951) 50,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan Tablet

Beyaz renkli, düz yüzeyle, yuvarlak efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DUAMOL, orta veya şiddetli ağrıların tedavisinde endikedir.

DUAMOL sadece orta veya şiddetli ağrı tedavisinde tramadol hidroklorür ve parasetamol kombinasyonunun gerekli olduğu düşünülen hastalarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ağrının şiddetine ve hastanın duyarlılığına göre ayarlanmalıdır.

Aksi belirtilmedikçe DUAMOL Efervesan Tablet aşağıdaki şekilde kullanılmalıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaş üstü çocuklarda:

DUAMOL sadece orta veya şiddetli ağrı tedavisinde tramadol hidroklorür ve parasetamol kombinasyonunun gerekli olduğu düşünülen hastalarda kullanılmalıdır.

Tedaviye iki adet DUAMOL efervesan tablet (75 mg tramadol ve 650 mg parasetamole eş değer) ile başlanması önerilir. Gerektiğinde günde 8 DUAMOL efervesan tableti (300 mg tramadol ve 2600 mg parasetamole eş değer) geçmemek kaydıyla ek dozlar alınabilir.

Doz aralığı 6 saatten az olmamalıdır.

DUAMOL hiçbir koşulda kullanılmasının kesinlikle gerekli olduğu süreden daha uzun süre uygulanmamalıdır. Hastalığın niteliği ve şiddeti nedeniyle uzun süreli veya tekrarlı DUAMOL kullanımının gerektiği durumlarda tedavinin sürdürülme gerekliliğinin değerlendirilmesi için hasta düzenli aralıklarla dikkatle izlenmelidir (gerektiğinde tedaviye ara verilmelidir).

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. Tabletler bir bardak suda eritilip içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

DUAMOL içeriğindeki tramadol nedeniyle ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dk) olanlarda kullanılması önerilmez. Orta derece böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10- 30 ml/dk) olan hastalarda doz aralığı 12 saate çıkartılmalıdır. Tramadol hemodiyaliz veya hemofiltrasyonla çok yavaş atıldığından genellikle analjezinin sürdürülmesi için diyaliz sonrası ek doz uygulanması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Orta dereceli karaciğer yetmezliğinde doz aralığının dikkatli bir şekilde uzatılması düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkinlik ve güvenliği belirlenmediğinden 12 yaş altı çocuklarda DUAMOL kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Olağan dozda kullanılabilir, fakat 75 yaş üstü gönüllülerde oral uygulama sonrasında tramadolün eliminasyon yarı ömrünün %17 oranında arttığı akılda tutulmalıdır. 75 yaşın üzerindeki hastalarda, dozlar arasındaki minimum aralık 6 saatten daha az olmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

DUAMOL'un,

- Etkin madde tramadole, parasetamole, ilacın içeriğindeki maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
 - Alkol, hipnotikler, merkezi etkili analjezikler, opioidler veya psikotropik ilaçlar ile akut intoksikasyon durumlarında,
 - Monoamin oksidaz inhibitörleri kullananlar veya son 14 gün içerisinde kullanmış olanlarda,
 - Tedaviyle yeterli kontrolün sağlanamadığı epilepsili hastalarda,
 - Ağır karaciğer yetmezliğinde
- kullanılması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yetişkinler ve 12 yaş üstü çocuklarda maksimum doz olan 8 DUAMOL efervesan tablet aşılmamalıdır. Kazara aşırı doz kullanımının önlenmesi için hastalar maksimum dozun aşılmaması gerektiği ve parasetamol (reçetesiz ilaçlar dahil) veya tramadol hidroklorür içeren herhangi başka ilaç kullanmamaları gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi < 10 ml/mL) DUAMOL kullanılması önerilmez.

Ağır karaciğer yetmezliğinde DUAMOL kullanılmamalıdır. Siroz ile ilişkili olmayan alkolik karaciğer hastalığında parasetamol doz aşımı riski daha yüksektir. Orta derecede karaciğer yetmezliğinde doz aralığının uzatılması düşünülmelidir.

Aşırı doz parasetamol bazı hastalarda hepatik toksisite oluşturabilir.

Ciddi solunum yetmezliği olanlarda DUAMOL kullanımı önerilmemektedir.

DUAMOL opioid bağımlılığı olan, kafa yaralanması geçiren hastalarda, bilinmeyen bir nedene bağlı bilinç kaybı, intrakranial basıncın artması veya şok durumlarında, solunum merkezi veya fonksiyonunu etkileyen hastalıklar varlığında dikkatle kullanılmalıdır.

Opiyalara karşı duyarlılığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Solunum depresyonu olan veya eş zamanlı merkezi sinir sistemini baskılayıcı ilaç kullananlarda ya da kullanılan doz günlük önerilen azami dozu önemli ölçüde aşıyorsa (bkz. bölüm 4.9.) solunum depresyonu gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Önerilen doz seviyesinde tramadol alan hastalarda konvülsiyon bildirilmiştir. Bu risk önerilen azami günlük dozun aşıldığı durumlarda artabilir. Buna ilaveten, tramadol nöbet eşiğinin düşüren

(bkz. bölüm 4.5.) diğer tıbbi ürünleri (serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik anti depresanlar, antipsikotikler, merkezi etkili analjezikler veya lokal anesteziyeliler) kullanan hastalarda nöbet riskini arttırabilir. Epilepsili veya nöbet geçirme yatkınlığı olan hastalar sadece mecburi durumlarda tramadol ile tedavi edilmelidir.

Terapötik dozlarda tramadol hidroklorürün yoksunluk semptomlarına neden olma potansiyeli bulunmaktadır. Nadiren ilaç bağımlılığı ve istismarı vakaları bildirilmiştir.

Tramadolün bağımlılık potansiyeli düşüktür. Uzun süreli kullanımda tolerans, psikolojik ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. İlaç istismarı veya bağımlılığına yatkınlığı olan hastalarda DUAMOL tedavisi sadece sıkı tıbbi gözlem altında ve kısa süreyle uygulanmalıdır.

Tramadol opioide bağımlı hastalarda ikame tedavisi için uygun değildir. Her ne kadar bir opioid agonisti olsa da tramadol morfin yoksunluk semptomlarını baskılamaz.

Eş zamanlı opioid agonist-antagonist (nalbufin, buprenorfin, pentazoksin) kullanımı önerilmez.

Bir çalışmada, genel anestezi sırasında tramadol hidroklorürün enfluran ve azot protoksite ile birlikte kullanılmasının ameliyat sırasında (intra operatif) olanları hatırlama riskini arttırdığı bildirilmiştir. Daha fazla bilgi elde edilene kadar anestezi sırasında tramadol hidroklorür kullanımından kaçınılmalıdır.

Sodyum uyarısı

DUAMOL efervesan tablet her dozunda 6,64 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Aspartam (E951) uyarısı

DUAMOL fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DUAMOL'un aşağıdaki ilaçlarla kullanımı kontrendikedir:

- Selektif olmayan monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri.

Serotoninerjik sendrom riski: Diyare, taşikardi, terleme, titreme, konfüzyon ve hatta koma.

- Selektif-A MAO inhibitörleri.

Serotoninerjik sendrom riski: Diyare, taşikardi, terleme, titreme, konfüzyon ve hatta koma.

- Selektif-B MAO inhibitörleri.

Serotoninerjik sendromu andıran merkezi eksitasyon semptomları: Diyare, taşikardi, terleme, titreme, konfüzyon ve hatta koma.

MAO inhibitörleriyle tedaviden sonra 2 hafta DUAMOL kullanılmamalıdır.

DUAMOL'ün aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir:

- Alkol

Alkol opioid analjeziklerin sedatif etkilerini artırır.

Dikkat, uyanıklık üzerine etkiler araç ve makine kullanımını tehlike hale getirir.

Alkollü içecekler ve alkol içeren tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

- Karbamazepin ve diğer enzim indükleyicileri

Tramadol plazma konsantrasyonlarının azalması nedeniyle etkinlikte azalma ve etki süresinde kısalma riski bulunur.

- Opioid agonist-antagonist (buprenorfin, nalbufin, pentazoksin)

Reseptörlerde kompetitif blokaj etkisi nedeniyle analjezik etkide azalma ile birlikte yoksunluk sendromu görülme riski ortaya çıkar.

DUAMOL aşağıdaki ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır:

- Tramadolün selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve triptanlar gibi diğer serotoninerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında az sayıda vakada temporal bağlantıda serotonin sendromu geliştiği bildirilmiştir. Serotonin sendromu belirtilerine örnek olarak konfüzyon, ajitasyon, ateş, terleme, ataksi, hiperrefleks, miyoklonus ve diyare verilebilir. Serotoninerjik ilaçların kesilmesi genellikle hızlı düzelme sağlar. Tedavi semptomların niteliği ve şiddetine bağlıdır.
- Bupropiyon, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve nöroepileptikler gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlar. Tramadolün bu ilaçlarla birlikte kullanılması konvülsiyon riskini artırabilir.
- Parasetamolün emilim hızı metoklopramid veya domperidon ile artabilir ve kolestiremin ile azalabilir.
- Diğer opioid türevleri (antitusitif tıbbi ürünler ve ikame tedavisi dahil), barbituratlar ve benzodiazepinler. Aşırı doz alımında ölümcül olabilen solunum depresyonu riskini artırır.
- Diğer merkezi sinir sistemi depresanları, örneğin diğer opioid türevleri (antitusitif tıbbi ürünler ve ikame tedavisi dahil), barbituratlar, benzodiazepinler, diğer anksiyolitikler,

hipnotikler, sedatif antidepresanlar, sedatif antihistaminikler, nöroleptikler, merkezi etkili antihipertansifler, talidomid ve baklofen. Bu etken maddeler santral depresyonda artışa sebep olabilir. Dikkat, uyanıklık üzerine etkiler araç ve makine kullanımını tehlike hale getirir.

- Tramadol ve kumarin türevleri (örn., varfarin) birlikte kullanıldığında bazı hastalarda majör kanama ve ekimoz ile birlikte INR'de (uluslar arası normalize oran) artış görüldüğünden eş zamanlı tedavide tıbbi açıdan uygunsa periyodik olarak protrombin zamanı değerlendirilmelidir.
- Ketokonazol ve eritromisin gibi CYP3A4 enziminin inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlar tramadol metabolizmasını (N-demetilasyon) ve muhtemelen aktif O-demetillenmiş metabolitin metabolizmasını inhibe edebilir. Bu etkileşimin klinik önemi çalışılmamıştır.
- Sınırlı sayıda çalışmada ameliyat öncesi ve sonrasında antiemetik 5-HT3 antagonisti ondansetron uygulanmasının ameliyat sonrası ağrıları olan hastalarda tramadol ihtiyacını arttırdığı gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tramadolün gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları önerilir.

Gebelik dönemi

DUAMOL tramadol hidroklorür içeren bir sabit doz kombinasyonu olduğundan, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Parasetamol ile ilgili veriler:

İyi yönetilmiş epidemiyolojik çalışmalarda parasetamolün gebelik üzerinde ya da fetusun/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir.

Tramadol hidroklorür ile ilgili veriler:

Tramadolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Tramadol ile yürütülen hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda organ gelişimi ve ossifikasyon üzerine etki ve neonatal mortalite gözlenmiştir. Teratojenik etki gözlenmemiştir.

Tramadol plasentayı geçer.

Doğumdan önce uygulanan tramadol uterus kasılmasını etkilemez. Yeni doğanlarda genellikle klinik açıdan anlamlı olmamakla birlikte solunum hızında değişiklikleri indükleyebilir. Gebelik döneminde uzun süreli kullanım yeni doğanda yoksunluk semptomlarına yol açar.

Laktasyon dönemi

DUAMOL tramadol hidroklorür içeren bir sabit doz kombinasyonu olduğundan, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Parasetamol ile ilgili veriler:

Parasetamol miktarı klinik açıdan önemli olmamakla birlikte anne sütüne geçer.

Tramadol ile ilgili veriler:

Emzirme döneminde maternal dozun %0,1'i anne sütüne geçer. Tramadolün emzirme döneminde kullanılması önerilmez.

Tek doz tramadol kullanımı genellikle emzirmenin kesilmesinin gerektirmez.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Yüksek dozlarda tramadol dişi sıçanlara uygulandığında gebe kalma oranında azalma görülmüştür. Erkek sıçanların üreme yeteneği etkilenmemiştir (Bkz. bölüm 5.3.)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DUAMOL uyuklama ve baş dönmesine yol açabilir ve bu etki alkol ve merkezi sinir sistemini baskılayan diğer ilaçlar ile artabilir. Etkilenen hastalar araç ve makine kullanmamaları yönünde uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Parasetamol/tramadol kombinasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar hastaların >%10'unda görülen bulantı, uyku hali ve baş dönmesidir.

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

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 $< 1/1.000$ arası); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Konfüzyon, duygu durum değişikliği, anksiyete, sinirlilik, öfori, uyku bozuklukları

Yaygın olmayan: Depresyon, halüsinasyon, kabus görme, amnezi

Seyrek: İlaç bağımlılığı

Çok seyrek: İlaç istismarı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, uyku hali

Yaygın: Baş ağrısı, titreme

Yaygın olmayan: Parestezi, istemsiz kas kasılması

Seyrek: Konvülsyon, ataksi

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı, taşikardi, aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, al basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, konstipasyon, ağız kuruluğu, diyare, karın ağrısı, hazımsızlık, midede gaz

Yaygın olmayan: Disfaji, melena

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Terleme, kaşıntı

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları (döküntü, ürtiker gibi)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Dizüri, idrar retansiyonu, albuminüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Üşüme, göğüs ağrısı

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Transaminazlarda yükselme

Klinik çalışmalarda görülmemesine rağmen tramadol hidroklorür veya parasetamol uygulamasıyla ilişkili aşağıdaki istenmeyen etkilerin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Tramadol hidroklorür

- Postural hipotansiyon, bradikardi, kollaps
- Pazarlama sonrası sürveyansta tramadol hidroklorürle nadiren protrombin zamanında uzama dahil varfarin etkilerinde değişim bildirilmiştir.
- Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (dispne, bronkospazm, hırıltı, anjiyonörotik ödem) ve anafilaksi.
- Seyrek: İştah değişiklikleri, kas zayıflığı ve solunum depresyonu.
- Tramadol hidroklorür uygulamasıyla şiddeti ve niteliği kişiden kişiye (kişiliğe ve ilaç kullanım süresine bağlı olarak) değişen psikolojik yan etkiler görülebilir. Bunlar arasında duygu durum değişikliği (genellikle mutluluk, nadiren disfori), aktivitede değişiklik (genellikle azalma, nadiren artma) ve kognitif ve algısal kapasite değişiklik (örn.davranışsal algı bozuklukları).
- Tramadolle ilişkili olup olmadığı belirlenmemiş olsa da astımın kötüleştiği bildirilmiştir.
- Opiyat yoksunluğunda görülebileceklere benzer yoksunluk semptomları: ajitasyon, anksiyete, sinirlilik, insomni, hiperkinezi, titreme ve gastrointestinal semptomlar. Tramadolün bırakılmasıyla nadiren görülen diğer semptomlar şunlardır: panik atak, şiddetli anksiyete, halüsinasyon, pareteziler, kulak çınlaması ve anormal MSS semptomları.

Parasetamol

- Parasetamol advers etkileri seyrek fakat deri döküntüsü dahil hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Trombositopeni ve agranülositoz dahil kan bozukluğu bildirilmiştir fakat bunların parasetamol ile ilişkili olduğu kesin değildir.
- Parasetamolün varfarin benzeri bileşiklerle birlikte verildiğinde hipoprotrombinemi oluşturabileceğini gösteren birkaç bildirim yapılmıştır. Diğer çalışmalarda protrombin zamanı değişmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

DUAMOL tramadol hidroklorür ve parasetamol etken maddelerini içeren bir sabit doz kombinasyonu olduğundan doz aşımında semptomlar tramadol hidroklorür ve/veya parasetamol toksisitesinin belirti ve bulgularını içerebilir.

Tramadol hidroklorür doz aşımı semptomları:

Prensipte tramadol toksikasyon semptomları diğer merkezi etkili analjeziklerle (opioidler) görülenler ile benzerdir. Bunlar arasında özellikle miyoz, kusma, kardiyovasküler kolaps, komaya kadar varabilen bilinç bozuklukları, konvülsiyonlar ve solunum durmasına kadar ilerleyebilen solunum depresyonu yer alır.

Parasetamol doz aşımı semptomları:

Doz aşımı özellikle küçük çocuklarda endişe vericidir. İlk 24 saatte parasetamol doz aşımı semptomları solgunluk, bulantı, kusma, anoreksi ve karın ağrısıdır. İlaç alımından 12-48 saat sonra karaciğer hasarı belirginleşebilir. Glukoz metabolizmasında anomali ve metabolik asidoz görülebilir. Ciddi zehirlenmede karaciğer yetmezliği ensafalopati, koma ve ölüme kadar ilerleyebilir. Ağır karaciğer hasarı yokluğunda bile akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Kardiyak aritmi ve pankreatit bildirilmiştir.

7,5-10 g veya daha fazla parasetamol alan yetişkinlerde karaciğer hasarı muhtemeldir. Aşırı miktarda toksik metabolitin (normal dozda parasetamol alındığında glutatyon ile yeterli oranda detoksifiye edilir) karaciğere geri dönüşümsüz olarak bağlandığı düşünülmektedir.

Acil tedavi:

Solunum ve dolaşım fonksiyonları korunmalıdır.

Tedavi öncesinde parasetamol ve tramadol hidroklorürün plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi ve karaciğer testlerinin yapılabilmesi için kan örneği alınmalıdır.

Başlangıçta ve her 24 saatte bir karaciğer testleri yapılmalıdır. Karaciğer enzimlerinde (ASAT, ALAT) genellikle yükselme görülür ve 1-2 hafta sonrasında normal değerlere döner.

İritasyon ile hasta kusturularak veya gastrik lavaj ile mide boşaltılmalıdır.

Solunum yolu açık tutulması (aspirasyon), kardiyovasküler fonksiyonun muhafaza edilmesi gibi destekleyici önlemler alınmalıdır. Solunum durması için antidot naloksondur. Nöbetler daizepam ile kontrol altına alınabilir. Tramadol serumdan hemodiyaliz veya hemofiltrasyonla minimal düzeyde elimine edilir. Bu nedenle akut intoksikasyon tedavisinde tek başına hemodiyaliz veya hemofiltrasyon uygun değildir.

Parasetamol doz aşımında acil tedavi gereklidir. Belirgin erken semptomlar olmamasına rağmen hastalar acil tıbbi müdahale için hemen hastaneye sevk edilmeli ve 4 saat öncesinde 7,5 g veya daha fazla parasetamol alan tüm yetişkinlere ve adölesanlara ve ≥ 150 mg/kg alan tüm çocuklara gastrik lavaj uygulanmalıdır. Doz aşımından 4 saat sonra karaciğer hasarı gelişme riskini saptamak için kanda parasetamol konsantrasyonu ölçülmelidir. Oral yoldan metiyonin veya intravenöz yoldan N-asetilsistein (NAC) uygulaması gereklidir ve doz aşımından en az 48 saat sonrasında kadar yararlı etki gösterebilir. İntravenöz NAC en çok, doz aşımından sonra 8 saat içerisinde uygulandığında yararlıdır. Bununla birlikte, doz aşımından ≥ 8 saat geçmiş olsa dahi NAC verilmeli ve tedavi tamamlanıncaya kadar uygulama devam etmelidir. Aşırı doz aşımından şüphelenildiğinde hemen NAC tedavisine başlanmalıdır. Gene destekleyici önlemler alınmalıdır. Alınan parasetamol miktarından bağımsız olarak parasetamol antidotu olan NAC oral veya intravenöz yoldan mümkün olduğunca çabuk ve mümkünse doz aşımından sonra 8 saat içerisinde uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, Diğer opioidler,

ATC kodu: N02AX52

Tramadol merkezi sinir sistemi üzerine etki eden opioid analjeziktir. Selektif olmayan saf ve affinitesi μ reseptörüne daha yüksek olan μ , δ ve κ opioid reseptörlerinin agonistidir. Analjezik etkisinde rol oynayan diğer mekanizmalar noradrenalinin nöronal alımının inhibisyonu ve serotonin salınımının arttırılmasıdır.

Tramadolün öksürük kesici etkisi vardır. Morfinin aksine tramadolün analjezik dozları daha geniş bir doz aralığında solunum depresyonuna yol açmamaktadır. Benzer şekilde gastrointestinal hareketlilik de değişmemektedir. Kardiyovasküler genellikle etkiler hafiftir. Tramadolün potansi morfininkinin onda biri (1/10) ila altıda biri (1/6) olduğu bildirilmiştir.

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

DUAMOL Dünya Sağlık Örgütünün ağrı basamağında II. basamak analjezikler arasında sınıflandırılmaktadır ve hekim tavsiyesine göre kullanılmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tramadol hidroklorür rasemik formda uygulanmaktadır ve [-] ve [+] tramadol formları ve metaboliti M1 kanda saptanır. Tramadol uygulama sonrasında hızla emilse de emilimi (ve yarılanma ömrü) parasetamolden daha yavaştır.

Oral yoldan tek doz parasetamol/tramadol (325/37,5 mg) efervesan tablet uygulandığında rasemik tramadol ve parasetamol için ortalama maksimum plazma konsantrasyonları sırasıyla 94,1 ng/mL ve 4,0 mcg/mL'dir ve 1,1 (rasemik tramadol) ve 0,5 (parasetamol) saat içerisinde ulaşılır. Ortalama terminal faz yarı ömürleri ($t_{1/2}$) ise rasemik tramadol için 5,7, parasetamol için 2,8 saattir.

Emilim:

Rasemik tramadol oral uygulama sonrası hızla ve neredeyse tamamen emilir. Ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %75'tir. Tekrarlı uygulamadan sonra biyoyararlanım artar ve yaklaşık %90'a ulaşır.

Oral yoldan parasetamol/tramadol uygulandığında parasetamol hızla ve neredeyse tamamen emilir, emilim başlıca ince barsakta meydana gelir. Maksimum plazma parasetamol konsantrasyonlarına 1 saat içerisinde ulaşılır ve bu durum eş zamanlı tramadol hidroklorür uygulamasıyla değişmez.

Parasetamol/tramadolün oral yoldan besinlerle birlikte uygulanması tramadol veya parasetamolün maksimum plazma konsantrasyonları veya emilim miktarlarını etkilemez ve böylelikle DUAMOL öğün zamanlarından bağımsız olarak alınabilir.

Dağılım:

Tramadolün dokulara affinitesi yüksektir ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ L). Plazma proteinlerine yaklaşık %20 oranında bağlanır.

Parasetamol yağ dokusu hariç pek çok vücut dokularında yaygın olarak dağılmaktadır. Belirgin dağılım hacmi yaklaşık 0,9 L /kg'dır. Parasetamolün oldukça az bir bölümü (yaklaşık % 20) plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Tramadol oral yolla alındıktan sonra geniş ölçüde metabolize olur. Dozun yaklaşık %30'u değişmeden idrarla atılırken yaklaşık %60'ı da metabolit olarak atılır.

Tramadol O-demetilasyonla metabolit M1'e (enzim CYP2D6 ile katalize edilir) ve N-demetilasyon ile metabolit M2'ye metabolize olur (enzim CYP3A ile katalize edilir). M1 daha sonra N-demetilasyonla ve glukuronik asit konjugasyonu ile metabolize olur. M1'in plazma eliminasyon yarı 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 çoklu doz uygulamasıyla değişiklik göstermez.

Nüfusun yaklaşık %7'si düşük sitokrom P450 izoenzim CYP2D6 aktivitesine sahiptir. Bu bireyler diğer ilaçların arasından debrisorin, dekstrometorfan, trisiklik antidepressanların "zayıf metabolize edicileri"dir. Sağlıklı deneklerle "yaygın metabolize edicilere" karşı yapılan çalışmalarda, tramadol konsantrasyonlarının "zayıf metabolize edicilerde" %20 daha yüksek olduğu, M1 konsantrasyonlarının %40 daha düşük olduğu görülmüştür. In vitro ilaç etkileşim çalışmalarında floksetin, metaboliti norfloksetin, amitriptilin ve kinidin gibi CYP2D6 inhibitörlerinin tramadolün metabolizmasını çeşitli derecelere inhibe ettiği görülmüştür. Bu değişikliklerin etki veya güvenlik üzerindeki farmakolojik etkisi bilinmemektedir.

Parasetamol başlıca karaciğerde iki majör hepatik yol ile metabolize edilir: glukuronidasyon ve sülfat konjugasyonu. İkinci yol terapötik dozun üstündeki dozlarda hızla doyurulabilir. Küçük bir kısmı (>%4) sitokrom P450 ile bir aktif aracıya (N-asetilbenzokinonemin) metabolize olur ve bu normal kullanım koşullarında hızla redükte glutasyon ile detoksifiye edilir ve sistein ve merkapturik asit ile konjugasyon sonrasında idrarla atılır. Bununla birlikte aşırı doz aşımında bu metabolitin miktarı artar.

Eliminasyon:

Tramadol öncelikle karaciğer ile ve metabolitleri böbrekler yoluyla atılırlar. Rasemik tramadol ve M1'in plazma eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla 5-6 ve 7 saattir. Çoklu dozlarda tramadolün plazma eliminasyon yarı ömrü 7-9 saate çıkmaktadır.

Parasetamolün yarı ömrü yetişkinlerde yaklaşık 2-3 saattir. Çocuklarda biraz daha kısadır ve yenidoğan ve siroz hastalarında biraz daha uzundur. Parasetamol başlıca doza bağımlı olarak glukuro- ve sülf- konjugat türevlerinin oluşumuyla elimine edilir. Parasetamolün %9'undan azı idrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliğinde her iki bileşenin yarı ömrü uzar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tramadol terapötik doz aralığında lineer farmakokinetik profili gösterir.

Serum konsantrasyonları ve analjezik etki doza bağımlıdır fakat nadir vakalarda önemli ölçüde değişebilmektedir. 100-300 ng/mL serum konsantrasyonunda genellikle etkindir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Normal karaciğer ve böbrek fonksiyonu olan yaşları 65 ile 75 arasındaki 55 hasta ile ve yaşı 75'in üzerinde 19 hasta ile yapılan çalışmalarda tramadol ve parasetamolün farmakokinetiklerinde belirgin bir değişim olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

16 yaş altı hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Cinsiyet:

Tramadol klerensi kadınlarda erkeklere nazaran % 20daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi bilinmemektedir.

Böbrek bozukluğu bulunan hastalar:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ürünün farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır. Sadece tramadol kullanılarak yapılan çalışmalarda kreatin klerensi 30 ml/dak'dan az olan hastalarda tramadol ve M1 metaboliti salgısı azalır. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması tavsiye edilmektedir.

Karaciğer bozukluğu bulunan hastalar:

Karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Tramadol ve parasetamolün karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım önerilmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenik veya mutajenik etkisinin ya da fertilité üzerine etkisinin değerlendirilmesi için sabit doz kombinasyonu (tramadol hidroklorürü ve parasetamol) prelinik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Oral yoldan parasetamol/tramadol kombinasyonu verilen sıçanların yavrularında ilaç ile ilişkilendirilebilecek bir teratojenik etki gözlenmemiştir.

Parasetamol/tramadol kombinasyonunun sıçanlarda maternal toksik dozlarda (50/434 mg/kg tramadol hidroklorür/parasetamol, insanlar için maksimum terapötik dozun 8,3 katı) embriyotoksik ve fetotoksik olduğu kanıtlanmıştır. Bu dozda teratojenik etki gözlenmemiştir. Embriyo ve fetüs üzerine toksik etki göstermesi fetus ağırlığında azalma ve ek kaburga sayının artmasıyla sonuçlanır. Daha az şiddetli materno-toksik etkinin görüldüğü daha düşük dozlarda (10/87 ve 25/217 mg/kg parasetamol/tramadol) embriyo veya fetüs üzerine toksik etki gözlenmemiştir.

Standart mutajenite test sonuçlarında tramadol hidroklorürün insanlarda genotoksik risk potansiyeline sahip olduğu görülmemiştir.

Tramadol hidroklorür ile yapılan hayvan çalışmalarında, çok yüksek dozlarda maternotoksisite ile ilişkili organ gelişimi, ossifikasyon üzerine etki ve neonatal mortalite gözlenmiştir. Yavrunun fertilitesi, üreme yeteneği ve gelişimi etkilenmemiştir. Tramadol plasentayı geçer. Oral yoldan erkek sıçanlarda 50 mg/kg, dişilerde 75 mg/kg dozlara kadar tramadol hidroklorür uygulanmasında fertilité üzerine etki gözlenmemiştir.

Terapötik dozlarda (non toksik) parasetamol ile yapılan kapsamlı araştırmalarda genotoksisite riskiyle ilişkili kanıt bulunmamıştır.

Sıçanlarda ve farelerde gerçekleştirilen uzun süreli çalışmalarda hepatotoksik olmayan parasetamol dozlarında tümörjenik etki gözlenmemiştir.

Hayvan çalışmaları ve insanlarda kapsamlı deneyimlerde üreme toksisitesine ilişkin kanıt bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit Anhidr

Sodyum Hidrojen Karbonat

Sodyum Klorür

Polietilenglikol

Polivinilprolidon

Aspartam (E951)

Çilek Aroması

Limon Aroması

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 50 efervesan tablet, strip ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti

Florya asfaltı

Florya İş Merkezi No: 88, Blok No:6

Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ