

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 olabileceği riski nedeniyle emzirme döneminde kullanılmamalı veya alternatif olarak tramadol tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRAMOSEL 100 mg/2 ml I.V./I.M./S.C. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir ampul 100 mg tramadol hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat.3H₂O 8.3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul.

Renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta veya şiddetli ağrıların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki gençlerde: 4-6 saatte bir 50-100 mg tramadol dozlarında uygulanabilir.

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

Uygulama şekli:

IV uygulama yavaş enjeksiyon veya infüzyon yolu ile yapılır. Ampuller IM veya SC uygulamaya da uygundur. Uygulama öncesi seyreltme ile ilgili talimatlar için 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda tramadolün eliminasyonu gecikir. Şiddetli karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalar TRAMOSEL almamalıdır. Hafif veya orta dereceli böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hekim doz aralığının uzatılmasını düşünebilir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

TRAMOSEL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Tramadole veya içindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Alkol, hipnotikler, analjezikler, opioidler veya psikotropik madde içeren ilaçlarla oluşan akut intoksikasyonlarda,
- MAO inhibitörü alan veya son 14 gün içinde MAO inhibitörü almış olan hastalarda,
- Tedavi ile kontrol edilemeyen epilepsi hastalarında,
- 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 önlemleri

- TRAMOSEL opioid bağımlısı olan hastalarda, kafa yaralanması olan hastalarda, şokta, bilinç düzeyini azaltan nedeni belirsiz olgularda, solunum merkezi veya fonksiyonu bozukluğunda ve kafa içi basıncın arttığı durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Opioidlere duyarlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Tedavi edilen hastada solunum depresyonu varsa veya aynı zamanda merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçlar kullanılıyorsa veya önerilen doz belirgin şekilde aşılmışsa, bu durumlarda solunum depresyonu oluşabilir.
- Önerilen dozlarda tramadol hidroklorür kullanan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Doz önerilen günlük maksimum dozu (400 mg) aşarsa risk artabilir. Ek olarak TRAMOSEL, nöbet eşiğini düşüren başka ilaçlar kullanan hastalarda nöbet riskini artırır. Epilepsi hastalarında veya nöbetlere yatkınlığı olan hastalarda TRAMOSEL yalnızca mutlaka gerekliyse kullanılmalıdır.
- TRAMOSEL'in bağımlılık potansiyeli düşüktür. Uzun dönem kullanımda tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişebilir. İlaç kötüye kullanımına veya bağımlılığa yatkın hastalarda TRAMOSEL tedavisi kısa sürelerde ve ciddi tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.
- TRAMOSEL opioid bağımlı hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun değildir. Bir opioid agonisti olduğu halde TRAMOSEL morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaz.
- 12-18 yaş arası çocuklarda; aşırı kilolu olanlar, obez olanlar, obstrüktif uyku apnesi olanlar, kronik akciğer sorunu olan çocuklarda; istenmeyen etki riski daha yüksek olduğu için kullanılmamalıdır.
- CYP2D6 Metabolizması
Tramadol CYP2D6 karaciğer enzimi tarafından metabolizma edilir. Hastada bir yetersizlik varsa veya bu enzim tamamen eksikse, yeterli bir analjezik etki elde edilemeyebilir. Tahminler, Kafkas popülasyonunun %7'sine kadarının bu eksikliğe sahip olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, eğer hasta ultra hızlı bir şekilde metabolize eden bir kişi ise, yaygın olarak reçete edilen dozlarla bile <yan etki> olarak opioid toksisitesinin gelişme riski vardır. Opioid toksisitesinin genel 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>Popölasyon</u>	<u>% Prevelans</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

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

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TRAMOSEL, MAO inhibitörleri ile kombine edilmemelidir (bölüm 4.3'e bakınız). 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. TRAMOSEL tedavisi sırasında MAO inhibitörleri ile aynı etkileşimler dışlanamaz.

TRAMOSEL'in alkol dahil santral sinir sistemini deprese edici diğer tıbbi ürünlerle bir arada kullanımı SSS etkilerini potansiyalize edebilir (bölüm 4.8'e bakınız).

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

Karma agonist/antagonistler (örneğin buprenorfin, nalbufin, pentazosin) ve tramadol kombinasyonu, tramadol gibi bir saf agonistin analjezik etkisini teorik olarak azaltabileceğinden önerilmemektedir.

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.

TRAMOSEL'in, tedavide selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSR) serotonin norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRİ) gibi serotonerjik ilaçlarla, MAO inhibitörleri (bkz bölüm 4.3), trisiklik antidepresanlar ve mirtazapin ile kombine edilerek kullanımında serotonerjik toksisiteye neden olabilir. Aşağıdakilerden birinin varlığında serotonin sendromu olasılığı akla gelmelidir:

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

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

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

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

Sınırlı sayıda çalışmada, antiemetik 5-HT₃ antagonisti ondansetronun pre- veya postoperatif uygulandığı, 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)

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

doğum esnasında kullanılmamalıdır. Yenidoğanlarda, solunum hızında klinik önemi olmayan değişiklikler oluşturabilir. Gebelik sırasında kronik kullanımı neonatal yoksunluk belirtilerine yol açabilir.

TRAMOSEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Tramadolün maternal dozunun yaklaşık % 0.1'i anne sütüne geçer. Erken post-partum dönemde, 400 mg'a kadar günlük maternal oral dozaj için, bu anne sütü ile beslenen bebeklerin anne ağırlığı ile ayarlanan dozajın % 3'üne karşılık gelen ortalama bir miktarda tramadole karşılık gelir. Bu nedenle tramadol emzirme döneminde kullanılmamalı veya alternatif olarak tramadol tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir. Anne sütü alan bebeklerde uykusuzluk, huzursuzluk, emzirme güçlüğü ve solunum sorunlarına neden olabilme riski mevcuttur.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRAMOSEL uyku haline ve baş dönmesine neden olabilir ve bu şekilde sürücülerin veya makine kullanıcıların reaksiyonlarını bozabilir. TRAMOSEL 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).

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

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Halüsinasyonlar, konfüzyonel durum, uyku bozuklukları, deliryum, anksiyete ve kabus görme. Psişik advers reaksiyonlar TRAMOSEL alışıını takiben, kişiden kişiye değışen şiddete ve özellikle kişiliğe ve tedavi süresine bağılı olarak oluşabilir. Bunlar mizaç değışiklikleri (genellikle öfori, bazen disfori), aktivitede değışiklikler (genellikle baskılanma, bazen artma), kognitif ve sensoriyel kapasitede değışikliklerdir (örneğin karar verme davranışı, algılama bozuklukları). İlaç bağımlılığı oluşabilir. Opiyat yoksunluğu sırasında oluşanlara benzer yoksunluk reaksiyonu belirtileri oluşabilir. Bu belirtiler: ajitasyon, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, hiperkinezi, termor ve gastrointestinal belirtiler.

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş dönmesi (sersemlik hali)

Yaygın : Baş ağrısı, uyku hali (somnia)

Seyrek :İştah değışiklikleri, parestezi, tremor, solunum depresyonu, epileptiform konvülsiyonlar, istem dışı kas kasılmaları, anormal koordinasyon, senkop, konuşma bozuklukları

Önerilen dozlar belirgin şekilde aşılırsa ve diğeri santral depresan maddeler birlikte alınırsa (bölüm 4.5'e bakınız) solunum depresyonu oluşabilir.

Epileptiform konvülsiyonlar, başlıca yüksek tramadol dozlarından Sonra veya nöbet eşğini düşürebilen tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında oluşmuştur (bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız).

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme, miyozis, midriyazis

Kardiyovasküler hastalıklar

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

Seyrek : Bradikardi, kan basıncında artış

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum baskılanması, dispne

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

Astımda kötüleşme bildirilmiştir, ancak nedensel bir ilişki saptanamamıştır.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, kabızlık, ağız kuruluğu

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

Hepato-bilier hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Terleme

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

Kas-iskelet sistemi bozuklukları

Seyrek: Motor güçsüzlük

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: işeme bozuklukları (idrar çıkarmada zorluk, disüri ve üriner retansiyon)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Fatig (yorgunluk)

Seyrek : Alerjik reaksiyonlar (örneğin dispne, bronkospazm, hırıltı, anjiyonörotik ödem) ve anafilaksi; opiyat yoksunluğu sırasında oluşanlara benzer yoksunluk reaksiyonu belirtileri oluşabilir; bu belirtiler şunlardır: Ajitasyon, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, hiperkinezi, tremor ve gastrointestinal belirtiler. Tramadolün kesilmesi ile çok nadiren görülen diğer semptomlar şunlardır: Panik ataklar, şiddetli anksiyete, halüsinasyonlar, paresteziler, tinnitus ve alışılmadık santral sinir sistemi belirtileri (örneğin konflizyon, delüzyonlar, personalizasyon, gerçeklikten kopuş, paranoya).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: İştah değişiklikleri

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 0008; faks: 0 312 218 3599).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

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

Tedavi

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler / 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- alımının 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.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Emilim:

İntramüsküler uygulamadan sonra tramadol hızla ve tamamen emilir. Ortalama doruk serum konsantrasyonuna (Cmaks) 45 dakika sonra erişilir ve biyoyararlanım yaklaşık %100'dür.

Oral verilişten sonra tramadolün %90'ından fazlası emilir. Emilim yarılanma ömrü 0.38 ± 0.18 saattir.

Oral ve i.v uygulama sonrası serum tramadol konsantrasyon eğrileri altındaki alanlar karşılaştırıldığında tramadol kapsüller için biyoyararlanım $68 \pm \%13$ olarak gösterilmiştir.

Diğer opioid analjeziklere kıyasla tramadol kapsüllerinin mutlak biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Kapsüllerin verilişinden sonra doruk plazma konsantrasyonuna 2 saat sonra erişilir. 100 mg tramadol tablet verilişinden sonra, $C_{maks} = 141 \pm 40$ ng/mL olan doruk plazma konsantrasyonuna 4.9 saat sonra erişilir. 200 mg tablet verilişinden sonra, $C_{maks} = 260 \pm 62$ ng/mL olan doruk plazma derişimine 4.8 saat sonra erişilir. EAA olarak ölçülen biyoyararlanım derecesi bakımından tablet ve oral damlanın farmakokinetikleri ile kapsülün farmakokinetiği arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Oral kapsül ve tabletin Cmaks değerleri arasında %10'luk bir farklılık vardır. Oral damla için Cmaks'a erişme süresi 1 saat, tablet için 1.5 saat ve kapsül için 2.2 saattir, oral sıvı formların hızlı emilimi olduğu gösterilmektedir.

Dağılım:

Tramadol yüksek bir doku afinitesine sahiptir ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ 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-demetilasyon ve O-demetilli ürünlerin glukuronik asitle konjugasyonu yoluyla metabolize edilir. Sadece O-desmetiltramadol farmakolojik yönden aktiftir. Diğer metabolitler arasında bireyler arası belirgin niceliksel farklılıklar vardır. Şimdiye dek, idrarda 11 metaboliti bulunmuştur. Hayvan deneyleri O- desmetiltramadolün ana

bileşikten 2-4 kez daha güçlü olduğunu göstermiştir. Yarılanma ömrü $t_{1/2,\beta}$ (6 sağlıklı gönüllü) 7.9 saattir (aralık 5.4 - 9.6 saat) ve yaklaşık olarak tramadolünki kadardır.

Tramadolün biyotransformasyonunda rol oynayan CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimlerinin bir veya her iki tipinin inhibisyonu, tramadolun veya aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunu etkileyebilir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü $t_{1/2,\beta}$ veriliş yolundan bağımsız olarak, yaklaşık 6 saattir. 75 yaşın üstündeki hastalarda yaklaşık 1.4 katı uzayabilir.

Tramadol ve metabolitleri hemen hemen tamamen böbrekler yoluyla atılırlar. Kümülatif üriner atılım, verilen dozun toplam radyoaktivitesinin %90'ıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon yetmezliğinde yarılanma ömrü hafif uzayabilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda, eliminasyon yarılanma ömrü 13.3 ± 4.9 saat (tramadol) ve 18.5 ± 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 ± 3.2 saat ve 16.9 ± 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tramadolün sıçanlarda ve köpeklerde 6-26 hafta süreyle oral ve parenteral, köpeklerde 12 ay oral tekrarlanarak verilişinde, hematolojik, klinik kimyasal ve histolojik incelemeler, madde ile ilgili herhangi bir değişikliğe ilişkin bir kanıt göstermedi. Santral sinir sistemi belirtileri yalnızca terapötik aralığın belirgin olarak üstündeki yüksek dozlardan sonra oluştu: Yerinde duramama, salivasyon, konvülsiyonlar ve kilo almada azalma. Sıçanlar ve

köpekler sırasıyla 20 mg/kg ve 10 mg/kg oral dozlarını, köpekler 20 mg/kg rektal dozlarını herhangi bir reaksiyon oluşmaksızın tolere ettiler.

Sıçanlarda 50 mg/kg/gün dozunun üzerindeki tramadol dozları annede toksik etkilere neden oldu ve yenidoğan mortalitesini artırdı. Yavrularda ossifikasyon bozuklukları, vajina ve göz açılmasında gecikme şeklinde gelişme geriliği oluştu. Erkek ve dişi fertilitesi etkilenmedi. Tavşanlarda 125 mg/kg dozun üzerinde annede toksik etkiler ve yavrularında iskelet anormallikleri vardı.

Bazı *in-vitro* test sistemlerinde mutajenik etki kanıtı mevcuttu. *In-vivo* çalışmalar bu tip etkiler göstermedi. 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) vardı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat.3H₂O

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

2 ml'lik 5 ampul içeren 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Farma İlaç San. A.Ş.

Acarlar Mah. 74. Sok. Acarkent Sitesi B742 No.:17/1

Beykoz / İSTANBUL

Tel: 0(216) 324 38 38

Fax: 0(216) 317 04 98

8. RUHSAT NUMARASI

253/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Enjeksiyon hacminin hesaplanması:

1) Gerekli toplam tramadol hidroklorür dozunun mg olarak hesaplanması: $\text{vücut ağırlığı (kg)} \times \text{doz (mg/kg)}$

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

Yani; TRAMOSEL ampul enjeksiyon için su ile seyreltilmelidir. Aşağıdaki tablo hangi konsantrasyonların elde edildiğini göstermektedir (1 ml ampul 50 mg tramadol hidroklorür içerir).

TRAMOSEL ampulün seyreltilmesi

Enjeksiyonluk su	Elde edilen konsantrasyon
2 mL + 2 mL	25.0 mg/ mL
2 mL + 4 mL	16.7 mg/ mL
2 mL + 6 mL	12.5 mg/ mL
2 mL + 8 mL	10.0 mg/ mL
2 mL + 10 mL	8.3 mg/ mL
2 mL + 12 mL	7.1 mg/ mL
2 mL + 14 mL	6.3 mg/ mL
2 mL + 16 mL	5.6 mg/ mL
2 mL + 18 mL	5.0 mg/ mL

Örnek hesaplama; 45 kg'lık bir çocuk için kilosu başına 1.5 mg tramadol hidroklorür verilmek istendiğinde; 67.5 mg tramadol hidroklorür verilmesi gereklidir. Bunun için 2 ml ampul 4 ml enjeksiyonluk su ile seyreltilir, bu da ml'de 16.7 mg tramadol hidroklorür konsantrasyonunu verir. Daha sonra 4 ml seyreltilmiş çözelti (yaklaşık 67 mg tramadol hidroklorür) uygulanır.