

## 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:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği/diyaliz:** ZALDİAR içerdiği parasetamolden dolayı, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <10 ml/dk) bulunan hastalarda kontendikedir. Orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10-30 ml/dk) olan hastalarda ZALDİAR için doz aralığı 12 saate çıkartılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tramadol eliminasyonu gecikir. Bu hastalarda hastanın gereksinimine göre doz aralıklarının açılması dikkatli bir şekilde düşünülmelidir. Tramadol, hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon ile çok az uzaklaştırıldığından, diyaliz uygulanmasının ardından, ağrı kesici etkiyi sürdürmek için hastaya ZALDİAR uygulaması genellikle gerekmez.

**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 ZALDIAR kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

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

**Geriatrik 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 ZALDIAR'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 ve şiddetli böbrek 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 ZALDIAR'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 ZALDIAR kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZALDIAR 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 ZALDIAR 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 ZALDIAR 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)
- Özellikle uzun süreli kullanımdan sonra tolerans, psikolojik ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. Analjezik tedavi klinik gereksinimi düzenli olarak değerlendirilmelidir (bkz bölüm 4.2). Opioid bağımlı hastalarda ve ilaç bağımlılığı hikayesi olan hastalarda tedavi kısa süre ve medikal gözetim altında verilmelidir.
- ZALDIAR beyin travması geçiren hastalarda, konvülsif rahatsızlıklara meyilli olan hastalarda, safra rahatsızlıklarında, şok halinde, bilinmeyen nedenlerle bilinç kaybı ile birlikte solunum merkezi veya solunum fonksiyonlarını etkileyen sorunları olan kişilerde ve intrakraniyal basınç artışı durumlarında dikkatle kullanılmalıdır,
- Tedavi dozlarında ve kısa dönemli tedavide bile, opiat kesilmesi sırasında gözlenenlere benzer kesilme reaksiyonu semptomları gelişebilir. (bkz bölüm 4.8) Bir hastanın artık tramadol ile tedavi edilmesi gerekmediğinde, yoksunluk semptomlarını önlemek için dozun kademeli olarak azaltılması tavsiye edilebilir. Nadiren, bağımlılık ve amacı dışında kullanım vakalarına rastlanır.
- Genel anestezi sırasında tramadolun enfluran ve nitroz oksit ile birlikte kullanımının intraoperatif hatırlamayı artırdığı bildirilmiştir. Başka veriler elde edilene kadar, tramadol anestezinin hafif durumlarında mümkün olduğunca yapılmamalıdır.
- 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 ekzantematöz 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.
- 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

- 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:

- *MAO İnhibitörleri*

MAO inhibitörleri ile birlikte kesinlikle kullanılmamalıdır.

Serotonerjik sendrom riski (diyare, taşikardi, hiperhidrozis, titreme, zihin karışıklığı ve hatta komaya varan etkileşim) oluşur.

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'un 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. Aşağıdakilerden birinin varlığında serotonin sendromu olasılığı akla gelmelidir:

- Spontan klonus
- Ajitasyon ile birlikte indüklenebilir veya oküler klonus veya hiperhidrozis
- Tremor ve hiperrefleksi
- Hipertoni ve vücut sıcaklığının  $> 38^{\circ}\text{C}$  olması ve indüklenebilir veya oküler klonus

Serotoninerjik ilacın kesilmesi, genellikle hızlı bir düzelme sağlar. Tedavi semptomların 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.

- *Merkezi sinir sistemi depresanları*

Diğer merkezi sinir sistemi depresanları, diğer opioid türevleri (öksürük ilaçları ve yardımcı tedaviler dahil), benzodiazepinler ve barbitüratlar, diğer yatıştırıcılar, hipnotikler, sedatif antidepresanlar, sedatif antihistaminikler, nöroleptikler, merkezi antihipertansif ilaçlar, talidomid ve baklofen gibi ilaçlar merkezi depresyonun artmasına neden olur. Birlikte kullanılması durumunda araç ve makine kullanılmasını tehlikeli hale getirmektedir.

- *Varfarin*

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.

#### **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**

##### **Parasetamol:**

Eldeki veriler parasetamolün gebelik üzerinde veya fetüs/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde istenmeyen etkilerine işaret etmemektedir. İlacın risk/fayda oranı göz önünde bulundurularak kullanılmasına sadece hekim tarafından karar verilmelidir.

#### 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. Gebe kadınlarda yeterli ve kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

ZALDIAR'ın gebelik döneminde kullanılması önerilmemektedir.

#### **Laktasyon dönemi**

ZALDIAR 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 yeteneđi /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.

İlaça 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

#### **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: Çarpıntı, taşikardi, aritmi

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, ani ateş basması (özellikle menopoş 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, gaz

Yaygın olmayan: Disfaji, melana

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Hepatik transaminaz düzeylerinde artış

### **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

### **Pazarlama sonrası gözetim**

Çok seyrek: İlacın kötüye kullanımı

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

### **Parasetamol**

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Trombositopeni, agranülositoz, hipoprotrombinemi (parasetamol ile ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir)

### **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.

### **Tramadol**

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

#### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Bradikardi, postural hipotansiyon, kolaps.

Tramadolün pazarlama sonrası gözetiminde varfarin etkilerinde protrombin sürelerinde artış da dahil olmak üzere nadir değişikliklere rastlanmıştır.

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

Seyrek: Solunum depresyonu

Bilinmiyor: Astımda kötüleşme (tramadol ile ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir)

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: İştahda değişiklik

#### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Motor güçsüzlük

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: 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)

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 (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**

ZALDİAR 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 dönülme 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. solunumun durmasına kadar giden solunum baskılanması sayılabilir.

#### ***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 örneği 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 düzeltilmesi 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

### Parasetamol:

Parasetamolün analjezik etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentezini bloke ederek ve ağrı-uyarı oluşumunu engelleyerek periferik etki gösterdiği düşünülmektedir.

Periferik etkinin prostaglandin sentezi inhibisyonu veya ağrı reseptörlerini duyarlı hale getiren diğer maddelerin sentezi veya etkilerinin inhibisyonu sonucu olduğu düşünülmektedir.

Parasetamol antipiretik etkiyi büyük olasılıkla merkezi olarak hipotalamus bölgesindeki termoregülatuar merkeze etki ederek göstermekte ve bunun sonucu periferik vazodilatasyona neden olarak, deri üzerinde kan akımında artış, terleme ve vücutta ısı kaybı gözlenmektedir. Merkezi etkinin hipotalamusta prostaglandin sentezi inhibisyonundan olduğu düşünülmektedir.

### Tramadol:

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.

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

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Parasetamol:

#### Emilim:

ZALDİAR'ın uygulanmasından sonra, parasetamolün oral emilimi hızlı, tama yakın olarak ince bağırsakta gerçekleşir. Parasetamolün doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır ve eş zamanlı tramadol uygulamasından etkilenmez.

Mide boşalım hızı oral parasetamolün emilimi için hız sınırlayıcıdır. İlk geçiş metabolizmasına uğrayan parasetamolün erişkindeki oral biyoyararlanımı alınan miktara bağlıdır.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

Parasetamol iki majör hepatik yolla, başlıca karaciğerde metabolize edilir: glükuronidasyon 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 glütasyon 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.

Uygulanan parasetamolün %10'luk kısmı reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Yüksek miktarda parasetamol kullanılırsa hepatosit içinde asetamidokinon birikir. Bu da hepatik nekroza yol açabilmektedir.

#### Eliminasyon:

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.

#### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Pozolojiye uyulduğunda doğrusal farmakokinetik gösterir.

#### Tramadol:

##### Emilim:

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 ZALDIAR 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. 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.

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

#### Dağılım:

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

#### 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 konjügasyonu 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.

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

#### Eliminasyon:

Tramadol ve metabolitleri böbrekler yoluyla atılırlar. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü (+)-tramadol/(-)-tramadol için 5,1/4,7 saat, parasetamol için ise 2,5 saat olarak saptanmıştır. Böbrek yetmezliğinde her iki bileşenin yarılanma ömrü uzamaktadır.

### **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 alınımından 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 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**