

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

RAMADEX 100 mg/2 mL Enjeksiyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 2 mL'lik ampul,

Etkin madde: 100 mg tramadol hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum asetat trihidrat 130,16 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz 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.

Uygulama süresi:

RAMADDEX ile tedavide, ilaç bağımlılığı ve çekilme bulgularının oluşmasını engellemek için mümkün olan endikasyonlarda tedavi süresi kısa tutulmalı ve intermitan uygulama yapılmalıdır. RAMADDEX 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 ile veya seyreltilmiş olarak 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/Diyaliz Hastaları/Karaciğer yetmezliği:**

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

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

Geriyatrik 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

RAMADDEX 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,
- Tedavi ile kontrol edilemeyen epilepsi hastalarında,
- Uyuşturucu yoksunluk tedavisi amacıyla.
- 12 yaş altındaki çocuklarda,
- 18 yaş altındaki çocuklarda; tonsil ve/veya adenoid cerrahisi sonrasında ağrının tedavisi amacı ile kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- 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 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>%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.
- RAMADEx 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 RAMADEx kullanan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Doz önerilen günlük maksimum dozu (400 mg) aşarsa risk artabilir. Ek olarak RAMADEx, nöbet eşliğini düşüren başka ilaçlar kullanan hastalarda nöbet riskini artırır. Epilepsi hastalarında veya nöbetlere yatkınlığı olan hastalarda RAMADEx yalnızca mutlaka gerekliyse kullanılmalıdır.
- RAMADEx'in bağımlılık potansiyeli düşüktür. Uzun dönem kullanımda tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişebilir. İlaç kötüye kullanımına veya bağımlılığa yatkın hastalarda RAMADEx tedavisi kısa sürelerde ve ciddi tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.
- RAMADEx opioid bağımlı hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun değildir. Bir opioid

agonisti olduğu halde RAMADEx morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaz.

- Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RAMADEx, 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. RAMADEx tedavisi sırasında MAO inhibitörleri ile aynı etkileşimler dışlanamaz.

RAMADEx'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 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.

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

RAMADEx'in, tedavide selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSR) serotonin norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRI) 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 diyaferez 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)

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

Gebelik dönemi

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

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

Laktasyon dönemi

Tromadolün maternal dozunun %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

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

RAMADEx 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, anjiyönötik ödem) ve anafilaksi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: İştah değişiklikleri

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Halüsinasyonlar, konfüzyon durum, uyku bozuklukları, deliryum, anksiyete ve kabus görme. Psikiyatrik advers reaksiyonlar tramadol alımını takiben, kişiden kişiye değişen şiddete 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). İlaç bağımlılığı oluşabilir. Opiyat yoksunluğu sırasında oluşanlara benzer yoksunluk reaksiyonu belirtileri oluşabilir. Bu belirtiler: ajitasyon, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, hiperkinezi, termor ve gastrointestinal belirtiler.

Tramadolün kesilmesi ile çok seyrek rastlanan diğer semptomlar: panik atakları, şiddetli anksiyete, halüsinasyonlar, pareteziler, 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 (somnolans)

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

Konvülsiyonlar, başlıca yüksek tramadol dozlarında sonra veya nöbet eşliğini düşürebilen tıbbi

ürünlerle birlikte kullanıldığında oluşmuştur (bkz. 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 hastalıklar

Seyrek: Solunum baskılanması, dispne

Önerilen dozlar belirgin şekilde aşılsa ve diğer santral depresan maddeler birlikte alınrsa (bkz. 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 rahatsızlık (midede baskı hissi, şişkinlik), diyare

Hepatobiliyer hastalıkları

Çok seyrek: 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 sistemi bozuklukları

Seyrek: Motor güçsüzlük

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: İşeme bozuklukları (disüri ve üriner retansiyon)

Genel bozukluklar

Yaygın: Fatig (Yorgunluk)

Arařtırmalar:

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)'a 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

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.

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.

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.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler/Diğer opioidler

ATC kodu: N02AX02

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

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Intramusküler uygulamadan sonra tramadol hızlıca ve tamamen emilir; 45 dakika sonra ortalama pik serum konsantrasyonuna (C_{maks}) erişilir ve biyoyararlanım yaklaşık %100'dür. Oral verilikten sonra tramadolün %90'ından fazlası emilir. Emilim yarılanma ömrü 0.38 ± 0.18 saattir.

Oral ve IV 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 verilışinden sonra doruk plazma konsantrasyonuna 2 saat sonra erişilir. 100 mg tramadol retard tablet verilışinden sonra, $C_{maks}=141 \pm 40$ ng/mL olan doruk plazma konsantrasyonuna 4,9 saat sonra erişilir. 200 mg tablet verilışinden 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 C_{maks} değerleri arasında %10'luk bir farklılık vardır. Oral damla için C_{maks} '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 ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ 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-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 $t_{1/2,B}$ (6 sağlıklı gönüllü) 7,9 saattir

(aralık 5,4 – 9,6 saat) ve yaklaşık olarak tramadolünki kadardır.

Tramadolün biyotransformasyonunda rol oynayan CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimlerinden bir veya her iki tipinin inhibisyonu, tramadolün veya aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunu etkileyebilir. Şu ana dek klinik önemi olan etkileşimler bildirilmemiştir.

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 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.

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) vardır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat

Asetik asit (pH ayarlayıcısı olarak)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30° C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 2 mL'lik 5 ampul ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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.

Enjeksiyon hacminin hesaplanması:

1) Gerekli toplam tramadol hidroklorür dozunun mg olarak hesaplanması:

vücut ağırlığı (kg) x doz (mg/kg)

2) Enjektelerde edilecek, seyreltilmiş enjeksiyonluk tramadol hidroklorür çözelti hacminin hesaplanması: toplam doz (mg) / seyreltilmiş çözeltinin uygun konsantrasyonu (mg/mL aşağıdaki tabloya bakınız)

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

RAMADEx 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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Trakya İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ulaş OSB Mah. D 100 Cad. No:28/1 Ergene 2 OSB

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0 282 655 55 05

Faks: 0 282 655 55 32

8. RUHSAT NUMARASI

2019/257

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2019

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ