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

CONTRATEK 50 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tramadol hidroklorür	50 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen Karbonat	240 mg
Sodyum Klorür	18 mg
Aspartam (E 951)	30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan Tablet

Beyaz renkli, düz yüzeyli yuvarlak üzeri hafif sarı benekli efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CONTRATEK, orta veya şiddetli ağrıların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ağrının şiddetine ve hastanın duyarlılığına göre ayarlanmalıdır.

Aksi belirtilmedikçe CONTRATEK Efervesan Tablet aşağıdaki şekilde kullanılmalıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaş üstü çocuklarda:
Akut ağrı: Genellikle başlangıçta 100 mg tramadol alınması gerekir. Bu ilk doz sonrasında 4'er saatten daha sık olmamak şartıyla 50 veya 100 mg tramadol alınabilir. Tedavi süresi klinik ihtiyaca göre ayarlanmalıdır.

Kronik hastalıklarla ilişkili ağrı: Tedaviye 50 mg tramadol ile başlanmalı ve daha sonra ağrının şiddetine göre doz titre edilmelidir. Bağımlılık ve yoksunluk semptomları bildirildiğinden düzenli aralıklarla tramadol tedavisinin gerekliliği değerlendirilmelidir.
Genellikle analjezik etkinin görüldüğü en düşük doz seçilmelidir. Özel klinik durumlar haricinde tramadol dozu günde 400 mg'ı geçmemelidir.

CONTRATEK hiçbir koşulda kullanılmasının kesinlikle gerekli olduğu süreden daha uzun süre uygulanmamalıdır. Hastalığın niteliği ve şiddetine göre uzun süreli CONTRATEK tedavisinin gerektiği durumlarda tedavinin sürdürülmesi ve ne kadar sürdürülmesi gerektiğinin belirlenmesi için hasta düzenli aralıklarla dikkatle izlenmelidir (gerektiğinde tedaviye ara verilmelidir).

Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir. Tabletler bir bardak suda (200 ml) eritilip bekletilmeden içilmelidir.
CONTRATEK yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Tramadol eliminasyon süresi uzayabilir. Olağan başlangıç dozu kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi <30 ml/dk olan hastalarda doz aralığı 12 saate çıkartılmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <10 ml/dk) hastalarda tramadol kullanılması önerilmez. Tramadol hemodiyaliz veya hemofiltrasyonla çok yavaşça atıldığından genellikle analjezinin sürdürülmesi için diyaliz sonrası ek doz uygulanması genellikle gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Tramadol eliminasyon süresi uzayabilir. Olağan başlangıç dozu kullanılmalıdır fakat ağır karaciğer yetmezliğinde doz aralığı 12 saate çıkartılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
12 yaş altı çocuklarda CONTRATEK kullanımı kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:
Olağan dozda kullanılabilir, fakat 75 yaş üstü gönüllülerde oral uygulama sonrasında tramadolün eliminasyon yarı ömrünün %17 oranında arttığı akılda tutulmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

CONTRATEK'in,

- Etkin madde tramadole, ilacın içeriğindeki maddelerden birine veya opioidlere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Alkol, hipnotikler, 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,
- Narkotik yoksunluk tedavisi olarak
- 12 yaş altındaki çocuklarda,
- 18 yaş altındaki çocuklarda; tonsil ve/veya adenoid cerrahisi sonrasında ağrının tedavisi amacı ile kullanılması 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.

CONTRATEK 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.
Opiyatlara 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 (400 mg) önemli ölçüde aşıyorsa (bkz. bölüm 4.9.) solunum depresyonu gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Önerilen doz seviyesinde tramadol alan hastalarda konvülziyon bildirilmiştir. Bu risk önerilen azami günlük dozun (400 mg) aşıldığı durumlarda artabilir. Buna ilaveten, tramadol nöbet eşiğini düşüren (bkz. bölüm 4.5.) diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalarda nöbet riskini arttırabilir. Epilepsili veya nöbet geçirme yatkınlığı olan hastalar sadece mecburi durumlarda tramadol ile tedavi edilmelidir.

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

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

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.

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:

Popülasyon	% Prevelans
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

CONTRATEK 50 mg Efervesan Tablette aspartam bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır ve fenilketonürisi olan hastalar için zararlı olabilir.

CONTRATEK her efervesan tablette 72,79 mg (3,16 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CONTRATEK, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleriyle kombine edilmemelidir.

Opioid pethidin kullanımından önceki 14 gün içinde MAO inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda merkezi sinir sistemi, solunum ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine hayatı tehdit eden etkileşimler gözlenmiştir. CONTRATEK ile tedavi sırasında MAO inhibitörleriyle aynı etkileşimlerin gelişebileceği göz ardı edilemez.

CONTRATEK'in, alkol dahil diğer merkezi sinir sistemini baskılayıcı tıbbi ürünler ile birlikte kullanılması merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin güçlendirebilir.

Simetidinin (enzim inhibitörü) eş zamanlı veya tramadolden önce kullanımıyla ilişkili farmakokinetik çalışmalarda şimdiye kadar elde edilen sonuçlar klinik açıdan anlamlı bir etkileşim meydana gelmesinin muhtemel olmadığını göstermiştir. Karbamazepinin (enzim indükleyici) eş zamanlı veya tramadolden önce kullanılması analjezik etkiyi azaltabilir ve etki süresinin kısaltabilir.

Miks agonist/antagonist (örn. buprenorfin, nalbufin, penatzosin) ve tramadol kombinasyonu saf agonistin analjezik etkisi teorik olarak azalabileceğinden önerilmez.

Tramadol konvülsiyon oluşumunu indükleyebilir ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin, trisiklik antidepresanların, antipsikotiklerin ve nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçların konvülsyonlara yol açama potansiyelini arttırabilir.

Tramadolün selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya MAO inhibitörleri 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.

Tramadol ve kumarin türevleriyle (örn., varfarin) eş zamanlı tedavide bazı hastalarda majör kanama ve ekimoz ile birlikte INR'de (uluslar arası normalize oran) artış görüldüğünden dikkatli olunmalıdır.

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 (bkz. Bölüm 4.8.).

Sınırlı sayıda çalışmada ameliyat öncesi ve sonrasında antiemetik 5-HT3 antagonisti ondansetron uygulanmasının ameliyat sonrası ağrıları olan hastalarda tramadol ihtiyacını arttırdığı gözlenmiştir.

Ritonavir ile birlikte uygulanması tramadolün serum konsantrasyonlarının artışına, dolayısıyla tramadol toksisitesine neden olabilir.
Digoksin ve tramadolün birlikte kullanımı esnasında nadiren digoksin toksisitesi meydana gelmiştir.

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
Tramadolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

CONTRATEK'in gebelik döneminde kullanılması önerilmez.

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 veya doğum sırasında uygulanan tramadol uterus kasılmasını etkilemez. Yeni doğanlarda genellikle klinik açıdan anlamlı olmamakla birlikte solunum hızında değişiklikleri indükleyebilir. Gebelik döneminde kronik kullanım yeni doğanda yoksunluk semptomlarına yol açar.

Laktasyon dönemi
Emzirme döneminde maternal dozun %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.
CONTRATEK'in emzirme döneminde kullanılması önerilmez.

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
CONTRATEK uyku 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
En sık bildirilen advers reaksiyonlar hastaların >%10'unda görülen bulantı ve baş dönmesidir.
İstenmeyen olaylar aşağıda sistem sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000 arası); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kardiyovasküler bozukluklar
Yaygın olmayan: Çarpıntı, taşikardi, postural hipotansiyon veya kardiyovasküler kollaps. Bu advers reaksiyonlar özelikle intravenöz uygulamada ve fiziksel stres altındaki hastalarda görülür.
Seyrek: Bradikardi, kan basıncında artma.

Sinir sistemi bozuklukları
Çok yaygın: Baş dönmesi
Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali
Seyrek: İştah değişiklikleri, parestezi, titreme, solunum depresyonu, epileptiform konvülsiyon, istemsiz kas kasılması, koordinasyon bozukluğu, senkop.

Önerilen dozlar aşıldığında ve merkezi sinir sisteminin baskılayıcı diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında solunum depresyonu görülebilir.

Epileptiform konvülsiyonlar çoğunlukla nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlarla eş zamanlı olarak yüksek doz tramadol uygulandığında görülmüştür.

Psikiyatrik bozukluklar
Seyrek: Halüsinasyonlar, konfüzyon, uyku bozuklukları, anksiyete, kabus görme.
Çok seyrek: Hastalığın şiddeti, tipi, uygulama şekli ve süresi ve kişiye göre değişmekle birlikte, ruh halinde bozulma, bazen disfori, aktivitede azalma veya artış, duyusal ve kognitif fonksiyonlarda kapasite değişiklikleri (örn. Karar verebilme ve algılama)

Göz bozuklukları
Seyrek: Bulanık görme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Dispne.
Tramadolle ilişkili olup olmadığı belirlenmemiş olsa da astımın kötüleştiği bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Kusma, konstipasyon, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan: Kusmaya çalışma, gastrointestinal iritasyon (midede baskı hissi, şişkinlik), diyare.

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları
Yaygın: Terleme
Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları (kaşıntı, döküntü, ürtiker gibi)

Kas-iskelet bozuklukları
Seyrek: Kas zayıflığı

Hepatobiliyer bozukluklar
Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde yükselme.
Birkaç ender vakada tramadol kullanımıyla karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar bozuklukları
Seyrek: Dizüri, idrar retansiyonu, idrar yapmada zorlanma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar
Yaygın: Yorgunluk
Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (dispne, bronkospazm, hırıltı, anjiyonörotik ödem) ve anafilaksi, 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, parasteziler, kulak çınlaması ve anormal MSS semptomları.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Prensipte tramadol toksikasyon semptomları diğer merkezi etkili analjezikler (opioidler) ile görülenler ile benzerdir. Bunlar arasında özellikle miyoz, kusma, kardiyovasküler kolaps, komaya kadar varabilen bilinç bozuklukları, konvülsyonlar ve solunum durmasına kadar ilerleyebilen solunum depresyonu yer alır. Ağır olgularda tramadol toksikasyonu ölümle sonuçlanabilir.

Tedavi:

Genel acil önlemler alınmalıdır. Solunum yolu açık tutulmalıdır (aspirasyon), semptomlara göre solunum ve kan dolaşımı sürdürülmelidir. Hastanın bilinci açık ise kusturularak veya gastrik iritasyonla mide boşaltılmalıdır. Solunum durması için antidot naloksondur. Hayvan deneylerinde naloksonun konvülsyonlar üzerine etki etmediği gözlenmiştir. Bu gibi vakalarda intravenöz yoldan diazepam verilmelidir.

Tramadol serumdan hemodiyaliz veya hemofiltrasyonla minimal düzeyde elimine edilir. Bu nedenle akut intoksikasyon tedavisinde tek başına hemodiyaliz veya hemofiltrasyon uygun değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, Diğer opioidler

ATC kodu: N02AX02

Tramadol merkezi etkili 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. Ayrıca gastrointestinal hareket de daha az etkilenmektedir. Kardiyovasküler etkiler hafif olma eğilimindedir. Tramadolün potensinin morfininkinin onda biri (1/10) ila altıda biri (1/6) olduğu bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulama sonrası tramadol dozunun %90'ı emilir. Ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir ve biyoyararlanımı eş zamanlı gıda alımından etkilenmez. Absorbe olmuş ve metabolize olmamış tramadol arasındaki fark muhtemelen ilk geçiş etkisinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Oral uygulama sonrası ilk geçiş etkisi maksimum %30'dur.

Sağlıklı genç gönüllülere tek doz 100 mg tramadol kapsül veya tablet uygulandığında plazma konsantrasyonları yaklaşık 15-45 dakikada saptanabilir düzeye erişir ve ortalama Cmaks değeri 280-208 mcg/L ve Tmaks'ı ise 1,6-2 saattir.

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

Tramadol kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer. Tramadol ve O-demetil türevi çok küçük miktarlarda anne sütünde saptanmıştır (uygulanan dozun sırasıyla %0,1 ve %0,02'si).

Biyotransformasyon:
İnsanlarda tramadol başlıca N- ve O- demetilasyon ve O-demetilasyon ürününün glukuronik asitle konjugasyonu yoluyla metabolize edilir. Sadece O-demetiltramadol farmakolojik olarak aktiftir. Diğer metabolitlerde kişiler arası kayda değer ölçüde kantitatif farklılıklar bulunmaktadır. Şimdiye kadar idrarda 11 metabolit saptanmıştır. Hayvan deneylerinde O-desmetiltramadolün ana bileşikten daha güçlü (2-4 katı) olduğu gözlenmiştir.

Tramadolün biyotransformasyonun rol oynayan CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimlerinden birinin veya her ikisinin inhibisyonu tramadolün ve aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunu etkileyebilir. Henüz klinik açıdan anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir.

Atılım:
Tramadol ve metabolitleri hemen neredeyse tamamen böbrekler yoluyla atılır. Kümülatif üriner atılım uygulanan toplam dozun %90'ıdır. Eliminasyon ömrü yaklaşık 6 saattir ve uygulama yolu yarı ömrünü değiştirmez. O-desmetiltramadolün yarı ömrü $t_{1/2\beta}$ 6 sağlıklı gönüllüde yapılan çalışmada 7,9 saat olarak (5,4-9,6 saat arası) bulunmuştur.

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:
75 yaş üstü hastalarda tramadol eliminasyonu yaklaşık 1,4 kat uzayabilmektedir.

Böbrek bozukluğu bulunan hastalar:
Böbrek fonksiyon bozukluğunda yarı ömrü biraz uzayabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda (kreatin klerensi < 5 mL/dk) tramadol ve O-desmetiltramadolün eliminasyon yarı ömrü 11 ± 3,2 saat ve

16,9 ± 3 saat olarak bulunmuştur uç bir vakada ise sırasıyla 19,5 ve 43,2 saat olduğu belirlenmiştir.

Karaciğer bozukluğu bulunan hastalar:
Karaciğer fonksiyon bozukluğunda yarı ömrü biraz uzayabilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda tramadol ve O-desmetiltramadolün eliminasyon yarı ömrü sırasıyla 13,3 ±4,9 saat ve 18,5 ± 9,4 saat olarak bulunmuştur uç bir vakada ise sırasıyla 22,3 saat ve 36 saat olduğu belirlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Sıçanlara ve köpeklere 6-26 hafta boyunca tekrarlı oral ve parenteral uygulamada ve köpeklere 12 ay boyunca oral uygulamada hematolojik, klinik kimyasal ve histolojik tetiklerde tramadol ilişkili değişiklik gözlenmemiştir. Merkezi sinir sistemi belirtileri sadece terapötik doz aralığının oldukça üstündeki yüksek dozlarda görülmüştür: huzursuzluk, salvasyon, konvülsyon ve kilo alımında azalma. Sıçanlar ve köpekler sırasıyla 20 mg/kg ve 10 mg/kg oral tramadol dozlarını tolere edebilmişlerdir ve köpeklerde 20 mg/kg rektal dozlarda herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 50 mg/kg ve üstü tramadol dozlarında anne sıçanlarda toksik etkiler gözlenmiş ve neonatal mortalite artmıştır. Yavruda ossifikasyon bozuklukları ve vajina ve gözün açılmasında gecikme gibi gelişme geriliği görülmüştür. Erkek sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir. Dişilere yüksek dozlarda uygulandığında (50 mg/kg/gün'den fazla) gebe kalma oranı azalmıştır. Anne tavşanlarda 125 mg/kg üstü dozlarda toksik etkiler ve yavruda iskelet anomalileri gözlenmiştir.
Bazı in vitro testlerde mutajenik etkilerine dair kanıt bulunmuştur. İn vivo çalışmalarda böyle bir etki gözlenmemiştir. Bugüne kadar elde edilen bilgiler ışığında tramadolün mutajen olmadığı söylenebilir.

Sıçan ve farelerde tramadol hidroklorürün tümörojen potansiyeli üzerine çalışmalar yürütülmüştür. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda tramadol ilişkili olarak tümör insidansında artış gözlenmemiştir. Farelerde gerçekleştirilen çalışmalarda erkek hayvanlarda karaciğer hücrelerinde adenom insidansı (doza bağımlı, 15 mg/kg üstü dozlarda anmalı ölçüde artış gözlenmemiştir) ve dişi hayvanlarda tüm doz gruplarında pulmoner tümör insidansında (anlamlı fakat doza bağımlı değil) artış saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Sitrik Asit Anhidrus
Sodyum Hidrojen Karbonat
Sodyum Klorür
Polietilen glikol
Polivinil prolidon
Aspartam (E 951)

Limon Aroması

6.2 Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler
25 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
CONTRATEK 20 ve 50 efervesan tablet Al/Al blister ile birlikte 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
Neutec İlaç San. Tic. A.Ş
Esenler / İSTANBUL
Tel : 0850 201 23 23
Faks : 0212 481 61 11
e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
237/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 09.12.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ