

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

DUAMOL 325/37,5 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Parasetamol	325 mg
Tramadol hidroklorür	37,5 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	501,5 mg
Sodyum klorür	40 mg
Aspartam (E951)	50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet

Beyaz renkli, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DUAMOL, orta veya şiddetli derecedeki ağrıların semptomatik tedavisinde kullanılır.

DUAMOL, orta-şiddetli ağrı için tramadol ve parasetamol kombinasyonuna ihtiyaç olduğu düşünülen hastalara kısıtlanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

DUAMOL, 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 efervesan tablet DUAMOL kullanılması önerilir. Gerek duyuldukça, günde 8 tableti (300 mg tramadol ve 2.600 mg parasetamole eşdeğer) geçmemek üzere ilave doz alınabilir.

Dozlar arasındaki ara en az 6 saat olmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle, günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

DUAMOL analjezik etki sağlayabilecek en düşük dozda seçilmeli ve hiçbir şekilde gerektiğinden daha uzun süre kullanılmamalıdır. Hastalığın doğası ve ciddiyeti gereği DUAMOL'un 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.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. Tabletler bir bardak suda eritilip içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği/diyaliz: DUAMOL içerdiği parasetamolden dolayı, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <10 ml/dk) bulunan hastalarda kontrendikedir. Orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 10-30 ml/dk) olan hastalarda DUAMOL 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 DUAMOL 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 DUAMOL kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon: 12 yaş altındaki çocuklar ile DUAMOL'un etkililiği ve güvenliliğini gösteren çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Bu nedenle, 12 yaş altındaki çocuklarda DUAMOL 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 DUAMOL’ün 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 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

- 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.
- Yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri kişilerde kullanılabilen DUAMOL’ün maksimum dozu olan günlük 8 efervesan 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.
- 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.
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <10 ml/dk) olan hastalarda DUAMOL kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda DUAMOL kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Sirotik olmayan karaciğer hastalığı bulunan kişilerde parasetamol doz aşımı tehlikesi daha büyüktür. Orta şiddetteki yetmezliklerde doz aralığı dikkatlice ayarlanmalıdır.
- Ciddi solunum yetmezliği olanlarda DUAMOL 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 konvülsiyonlar bildirilmiştir. Tedavi ile kontrol altında tutulan epilepsi hastaları ya da nöbetlere yatkın hastalar, yalnızca kesin gerekli görülen durumlarda DUAMOL ile tedavi edilmelidir. Tramadol kullanan hastalarda önerilen tedavi dozlarında konvülsiyon görülebilir. Önerilen dozun üzerinde kullanılan dozlarda riskin artabileceği unutulmamalıdır.
- Opioid agonistleri-antagonistleri (nalbupin, buprenorfin, pentazosin) ile kombine kullanım önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Tedavi dozlarında bile, tolerans ve fiziksel ve/veya fizyolojik 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.

- Özellikle uzun süreli kullanımdan sonra tolerans, psikolojik ve fiziksel bağımlılık gelişebilir.
- Bir hastanın artık tramadol ile tedavi edilmesi gerektiğinde, yoksunluk semptomlarını önlemek için dozun kademeli olarak azaltılması tavsiye edilebilir.
- DUAMOL 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). Uzun dönemli tedavi periyodundan sonra kesilme semptomlarını önlemek için tedavi kademeli doz azaltılarak kesilmelidir. Nadiren, bağımlılık ve amacı dışında kullanım vakalarına rastlanır.
- Genel anestezi sırasında tramadolün enfluran ve nitroz oksit ile birlikte kullanımının intraoperatif hatırlamayı arttırdığı bildirilmiştir. Başka veriler elde edilene kadar, tramadol anestezinin hafif durumlarında mümkün olduğunca yapılmamalıdır.
- Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, 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.
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- 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 Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize 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.
- Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

Sepsis gibi glutatyon 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

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>% Prevelans</u>
Afrikanlı/Etiyopyalı	% 29
Afro-Amerikan	% 3,4 ila %6,5
Asyalı	% 1,2 ila %2
Kafkas	% 3,6 ila 6,5
Yunan	% 6
Macar	% 1,9
Kuzey Avrupalı	% 1 ila % 2

DUAMOL her efervesan tablette 153,04 mg (6,65 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

DUAMOL içeriğindeki aspartamdan dolayı, fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

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 DUAMOL, 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, nalbupin, 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 (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.

- *Serotoninerjik İlaçlar*

Tramadolün selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), 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, DUAMOL ve varfarin türü ilaçların aynı anda kullanıldığı durumlarda, artan INR raporlarına bağlı olarak protrombin zamanının periyodik değerlendirmesi yapılmalıdır.

- Bazı klinik çalışmalarda antiemetik 5HT₃ antagonisti ondansetronun 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 azidotimidinin (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

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.

DUAMOL'ün gebelik döneminde kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

DUAMOL tramadol içeren bir sabit doz kombinasyonu 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:

Emziren kadınlara DUAMOL'ün terapötik dozları uygulandığı takdirde; tramadol anne sütünde çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde geçmektedir. Bu nedenle tramadol emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

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 gücü ve solunum sorunlarına neden olabilme riski mevcuttur.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Pazarlama sonrası gözlemler tramadolün üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmadığını düşündürmektedir. Hayvan çalışmaları tramadolün fertilite üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Tramadol ve parasetamolün fertilite üzerine çalışması bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tramadolün 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 tehlikeli 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 fazlasında görülen bulantı, baş dönmesi ve uyku halidir.

İlaca 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 karışıklığı, 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 menopoz 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, melena

Hepato-biliyer hastalıklar

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 ekzantematöz püstülozis, eritema multiforme, 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 bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum depresyonu

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

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: İştahta 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

DUAMOL 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 dönülmez şekilde karaciğer dokusuna bağlanacağı bilinmektedir (normal dozda parasetamol alındığında yeterli miktarda glutatyon ile birlikte detoksifiye edilebilir).

Tramadol doz aşımı semptomları

Tramadole 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 düzeltilebilmesi için nalokson kullanılmalıdır. Nöbetler diazepam ile kontrol altına alınabilir.
- Tramadol serumdan hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon ile çok az elimine edilebilir. Bu nedenle DUAMOL 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. Opioidlerjik μ reseptörlerine (OP_3) ilgisi daha fazla olmakla birlikte, δ (OP_1) ve κ (OP_2) reseptörlerinin de selektif olmayan saf bir agonistidir. Analjezik etkisine katkıda bulunan diğer mekanizmalar nöronal noradrenalin geri-alımının engellenmesi ve serotonin salımının arttırılmasıdır. Tramadol antitussif etkiye sahiptir. Morfinden farklı olarak tramadolün analjezik etkili dozlarında solunum baskılayıcı etkisi bulunmamaktadır. Benzer biçimde mide-bağırsak motilitesi de değişmez. Kardiyovasküler etkiler genellikle hafiftir. Tramadolün gücünün, morfinin 1/10-1/6'sı kadar olduğu düşünülmektedir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol:

Emilim:

Oral alınan parasetamol ince bağırsaklarda pasif difüzyon ile hızla ve tama yakın emilir. İlaç alındıktan 0,5-1,5 saat sonra zirve serum konsantrasyonuna ulaşır ve bu durum 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:

Başlıca karaciğerde metabolize edilir. Parasetamol üç majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur: glukuronid konjugasyonu, sülfat konjugasyonu ve sitokrom P450-bağımlı, karma fonksiyonlu oksidaz enzim yolu ile oksidasyon (glutatyonla konjuge olan ve daha sonra sistein ve merkapturik asit konjugatları için metabolize olan reaktif ara metabolit oluşturmak üzere). Hidroksilli metabolitler konjugasyon ile detoksifiye edilir.

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:

Oral alımı takiben ilacın plazma yarılanma ömrü 2-3 saat arasındadır. 24 saat içinde parasetamolün %80'inden fazlası elimine edilir. Parasetamolün %9'undan daha az bir kısmı değişmeden idrarla birlikte atılır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonu bozulmuş olan kişilerde bu eliminasyon gecikir.

Karaciğerde enzimatik transformasyondan sonra, parasetamol esasen glukronik ve sülfürik asit konjugatları formunda ve sadece böbrekler kanalıyla elimine olur.

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 parasetamol/tramadol 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 ulaşmıştır. Tek 100 mg'lık bir dozun ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %75'tir. Tekrarlanan uygulamalardan sonra, biyoyararlanımı artar ve yaklaşık %90'a kadar ulaşır.

Parasetamol/tramadolün yiyeceklerle birlikte alınmasının plazma doruk konsantrasyonu ve tramadolün veya parasetamol emilim oranı uzaması üzerine belirgin bir etkisi bulunmamaktadır ve DUAMOL 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 M_1 'e (CYP2D6 enzimi ile katalize edilir) ve N-demetilasyon ile metabolit M_2 'ye metabolize olur (CYP3A4 enzimi ile katalize edilir). M_1 daha sonra N-demetilasyonla ve glukuronik asit konjugasyonu ile metabolize olur. M_1 '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, tramadolün 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 preklinik 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-toksisiteye 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 alımından 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 toksisitesine ait herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Sodyum klorür

Polietilen glikol

Polivinilprolidon

Aspartam (E951)

Çilek aroması

Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20, 30 ve 50 efervesan tablet, PE/AL/PET strip ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

E-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ