

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

FİXDOL 100 mg Efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tramadol hidroklorür 100 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen Karbonat 220 mg

Sodyum Klorür 18 mg

Aspartam (E 951) 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, yuvarlak, kenarları bikonveks, ortası hafif bikonkav, üzeri hafif sarı benekli efervesan tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FİXDOL, 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 FİXDOL Efervesan Tablet aşağıdaki şekilde kullanılmalıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaş uřtũ 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 sũresi klinik ihtiya ca gũre ayarlanmalıdır.

Kronik hastalıklarla ilişkili ağrı: Tedaviye 50 mg tramadol ile başlanmalı ve daha sonra ağrının şiddetine gũre doz titre edilmelidir. Bağımlılık ve yoksunluk semptomları bildirildiğinden dũzenli aralıklarla tramadol tedavisinin gerekliliği değerlendirilmelidir.

Genellikle analjezik etkinin gũrũldũđũ en dũřũk doz seşilmelidir. Özel klinik durumlar haricinde tramadol dozu gũnde 400 mg'ı geşmemelidir.

FİXDOL hiçbir koşulda kullanılması kesinlikle gerekli olduğu sũreden daha uzun sũre uygulanmamalıdır. Hastalığın niteliği ve şiddetine gũre uzun sũreli FİXDOL tedavisinin gerektiği durumlarda tedavinin sũrdũrũlmesi ve ne kadar sũrdũrũlmesi gerektiğinin belirlenmesi için hasta dũzenli aralıklarla dikkatle izlenmelidir (gerektiğinde tedaviye ara verilmelidir).

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım işindir. Tabletler bir bardak suda (200 ml) eritilip bekletilmeden işilmelidir. FİXDOL yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popũlasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Bũbrek yetmezliği:**

Tramadol eliminasyon sũresi uzayabilir. Olağan başlangıç dozu kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi <30 ml/dk olan hastalarda doz aralığı 12 saate ııkartılmalıdır. Ağır bũbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <10 ml/dk) hastalarda tramadol kullanılması ۆnerilmez. Tramadol hemodiyaliz veya hemofiltrasyonla ıok yavaşça atıldığından genellikle analjezinin sũrdũrũlmesi için diyaliz sonrası ek doz uygulanması genellikle gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Tramadol eliminasyon sũresi uzayabilir. Olağan başlangıç dozu kullanılmalıdır fakat ağır karaciğer yetmezliğinde doz aralığı 12 saate ııkartılmalıdır.

Pediyatrik popũlasyon:

12 yaş altı ıocuklarda FİXDOL kullanımı kontrendikedir.

Geriatrik popũlasyon:

Olağan dozda kullanılabilir, fakat 75 yaş uřtũ gũnũllũlerde oral uygulama sonrasında tramadolũn eliminasyon yarı ۆmrũnũn %17 oranında arttığı akılda tutulmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

FİXDOL'un,

- 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.

FİXDOL 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 konvülsiyon bildirilmiştir. Bu risk önerilen azami günlük dozun (400 mg) aşıldığı durumlarda artabilir. Buna ilaveten, tramadol nöbet eşliğini 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 FİXDOL 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 olabileme 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:

<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

FİXDOL 100 mg Efervesan Tablette aspartam bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır ve fenilketonürisi olan hastalar için zararlı olabilir.

FİXDOL her efervesan tablette 67,32 mg (2,93 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

FİXDOL, 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. FİXDOL ile tedavi sırasında MAO inhibitörleriyle aynı etkileşimlerin gelişebileceği göz ardı edilemez.

FİXDOL'un, alkol dahil diğer merkezi sinir sistemini baskılayıcı tıbbi ürünler ile birlikte kullanılması merkezi sinir sistemi üzerine etkilerini güçlendirebilir.

Simetidin (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, pentazosin) ve tramadol kombinasyonu saf agonistin analjezik etkisi teorik olarak azalabileceğinden önerilmez.

Tramadol konvülziyon oluşumunu indükleyebilir ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin, trisiklik antidepresanların, antipsikotiklerin ve nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçların konvülziyonlara yol açma potansiyelini artırabilir.

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 enzimini 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.

FİXDOL'ün 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.

FİXDOL'ün emzirme döneminde kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilité

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

FİXDOL 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$ 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 özellikle 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 sistemini 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, duyuşsal 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

Hepatobilyer 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, paresteziler, 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:

Preseptite tramadol toksikasyon semptomları diğer merkezi etkili analjezikler (opiooidler) ile görülenler ile benzerdir. Bunlar arasında özellikle miyoz, kusma, kardiyovasküler kolaps, komaya kadar varabilen bilinç bozuklukları, konvülziyonlar ve solunum durmasına kadar

ilerleyebilen solunum depresyonu yer alır. Ağır olgularda tramadol toksikasyonu ölümlerle 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 konvülziyonlar 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 artırılmasıdır.

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 C_{maks} değeri 280-208 mikrogram/L ve T_{maks} 'ı ise 1,6-2 saattir.

Dağılım:

Tramadolün dokulara affinitesi yüksektir ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ 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 biyotransformasyonunda 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 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 profil 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 $11 \pm 3,2$ saat ve $16,9 \pm 3$ 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 $13,3 \pm 4,9$ saat ve $18,5 \pm 9,4$ saat olarak bulunmuştur. Uç bir vakada ise sırasıyla 22,3 saat ve 36 saat olduğu belirlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik 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 tetkiklerde tramadolle ilişkili değişiklik gözlenmemiştir. Merkezi sinir sistemi belirtileri sadece terapötik doz aralığının oldukça üstündeki yüksek dozlarda görülmüştür: huzursuzluk, salvasyon, konvülsiyon 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 fertilitate 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 tramadolle ilişkili olarak tümör insidansında artış gözlenmemiştir. Farelerde gerçekleştirilen çalışmalarda erkek hayvanlarda karaciğer hücrelerinde adenom insidansı (doza bağımlı, 15 mg/kg üstü dozlarda anlamlı 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

Polietilenglikol

Polivinilpirolidon

Aspartam (E 951)

Limon Aroması

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf mr

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler

25 C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FİXDOL 30 ve 50 efervesan tablet Alu/Alu blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

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.ř

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

238/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ