

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİXDOL 100 mg Efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tramadol hidroklorür 100,0 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidrojen Karbonat 220,0 mg

Sodyum Klorür 18,0 mg

Aspartam (E 951) 30,0 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 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.

FİXDOL hiçbir koşulda kullanılmasının kesinlikle gerekli olduğu süreden daha uzun süre uygulanmamalıdır. Hastalığın niteliği ve şiddetine göre uzun süreli FİXDOL 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.

FİXDOL 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 FİXDOL kullanılması önerilmez.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Olağan dozda kullanılabilir, fakat 75 yaş üstü gönüllülerde oral uygulama sonrasında tramadolün eliminasyon yarı ömrünün %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 kullanılması kontrendikedir.

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

Opiyalara 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.

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

Aspartam (E 951) Uyarısı:

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

Sodyum Uyarısı:

FİXDOL 100 mg Efervesan Tablet her dozunda 2,91 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 konvülsiyon oluşumunu indükleyebilir ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin, trisiklik antidepresanların, antipsikotiklerin ve nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçların konvülsiyonlara yol açma potansiyelini arttırabilir.

Tramadolün selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya MAO inhibitörleri gibi diğer serotoninergik 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. Serotoninergik 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-HT<sub>3</sub> 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.

FİXDOL'un emzirme döneminde kullanılması önerilmez.

Tek doz tramadol kullanımı genellikle emzirmenin kesilmesini gerektirmez.

#### **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 konvülziyon, istemsiz kas kasılması, koordinasyon bozukluğu, senkop.

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

Epileptiform konvülziyonlar çoğunlukla nöbet eşliğini 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, anjiyönötik 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, pareteziler, 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 (opioidler) ile görülenler ile benzerdir. Bunlar arasında özellikle miyoz, kusma, kardiyovasküler kolaps, komaya kadar varabilen bilinç bozuklukları, konvülsiyonlar ve solunum durmasına kadar ilerleyebilen solunum depresyonu yer alır. Ağır olgularda tramadol toksikasyonu ölümlü 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 konvülsiyonlar 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  $\mu$  reseptörüne daha yüksek olan  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  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) ile 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 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 tetkiklerde tramadolle ilişkili değişiklik gözlenmemiştir. Merkezi sinir sistemi belirtileri sadece terapötik doz aralığının oldukça üstündeki yüksek dozlarda görülmüştür: huzursuzluk, salvasyon, konvülziyon 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 6000 (PEG 6000)

Polivinil pirolidon K30 (PVP K30)

Aspartam (E 951)

Limon Aroması

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

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 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

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

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'ÜN YENİLENME TARİHİ**