

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRAMTURK 100 mg/2 ml IM/IV/SC Enjeksiyonluk / İnfüzyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul 2 ml’de 100 mg tramadol hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat trihidrat 8,3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Orta veya şiddetli ağrıların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ayarlaması, ağrının şiddetine ve hastanın verdiği bireysel yanıtı göre yapılmalıdır. Genel olarak ağrıyı giderecek en düşük doz seçilmelidir. Doz ağrının şiddetine, hastanın hassasiyetine göre ayarlanmalıdır. Özel klinik durumlar dışında tramadolün günlük dozu 400 mg’ı (4 ampul) aşmamalıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki gençlerde:

4-6 saatte bir 50-100 mg tramadol dozlarında uygulanabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

TRAMTURK ile tedavide, ilaç bağımlılığı ve çekilme bulgularının oluşmasını engellemek için mümkün olan endikasyonlarda tedavi süresi kısa tutulmalı ve intermitan uygulama yapılmalıdır.

TRAMTURK ile uzun süreli tedavide, bağımlılık yapma olasılığı tümüyle göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle tedavinin süresine ve gerekirse geçici olarak ilacın alınımının durdurulmasına doktor karar vermelidir.

Uygulama şekli:

IV uygulama yavaş enjeksiyon ile veya infüzyon yolu ile yapılır. Ampuller IM veya SC uygulamaya da uygundur.

Uygulama öncesi seyreltme ile ilgili talimatlar için 6.6.'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

1-12 yaş arasındaki çocuklarda tek dozda 1-2 mg/kg tramadol kullanılır. Toplam günlük doz 8 mg/kg olmakla birlikte, günlük 400 mg tramadol dozu aşılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

75 yaşa kadar, klinik belirgin karaciğer ve böbrek yetmezliği olmayan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda eliminasyon süresi uzayabilir. Bu nedenle gerekirse doz aralıkları uzatılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TRAMTURK aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Tramadole veya ilacın içindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Alkol, hipnotikler, analjezikler, opioidler veya psikotropik madde içeren ilaçlarla oluşan akut intoksikasyonlarda,
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü alan veya son 14 gün içinde MAO inhibitörü almış olan hastalarda,
- Tedavi ile kontrol edilemeyen epilepsi hastalarında,
- Uyuşturucu yoksunluk tedavisi amacıyla

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TRAMTURK opioid bağımlısı olan hastalarda, kafa yaralanması olan hastalarda, şokta, bilinç düzeyini azaltan nedeni belirsiz olgularda, solunum merkezi veya fonksiyonu bozukluğunda ve kafa içi basıncın arttığı durumlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Opioidlere duyarlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tedavi edilen hastada solunum depresyonu varsa veya aynı zamanda merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçlar kullanılıyorsa veya önerilen doz belirgin şekilde aşılmışsa, bu durumlarda solunum depresyonu oluşabilir.

Önerilen dozlarda tramadol kullanan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Doz önerilen günlük maksimum dozu (400 mg) aşarsa risk artabilir. Ek olarak tramadol, nöbet eşiğini düşüren başka ilaçlar kullanan hastalarda nöbet riskini artırır. Epilepsi hastalarında veya nöbetlere yatkınlığı olan hastalarda TRAMTURK yalnızca mutlaka gerekliyse kullanılmalıdır.

Tramadolün bağımlılık potansiyeli düşüktür. Uzun dönem kullanımda tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişebilir. İlaç kötüye kullanımına veya bağımlılığa yatkın hastalarda TRAMTURK tedavisi kısa sürelerde ve ciddi tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

TRAMTURK opioid bağımlı hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun değildir. Bir opioid agonisti olduğu halde TRAMTURK morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaz.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TRAMTURK, MAO inhibitörleri ile kombine edilmemelidir (bölüm 4.3'e bakınız). Bir opioid olan petidin kullanımından önceki 14 gün içinde MAO inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, santral sinir sistemi, solunum ve kardiyovasküler fonksiyon üzerinde yaşamı tehdit eden etkileşimler gözlenmiştir. TRAMTURK tedavisi sırasında MAO inhibitörleri ile aynı etkileşimler dışlanamaz.

TRAMTURK'un alkol dahil santral sinir sistemini deprese edici diğer tıbbi ürünlerle bir arada kullanımı SSS etkilerini potansiyalize edebilir (bölüm 4.8'e bakınız).

Farmakokinetik çalışmaların sonuçları, tramadol ile birlikte veya öncesinde simetidin (karma fonksiyonlu oksidaz enzim inhibitörü) uygulanmasının klinik anlamı olan etkileşimlere yol açmasının zor olduğunu göstermiştir. Birlikte veya öncesinde karbamazepin (enzim indükleyici) verilmesi, analjezik etkiyi azaltabilir ve etki süresini kısaltabilir.

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

TRAMTURK'un, tedavide SSRI ve SNRI gibi serotonerjik ilaçlarla, MAO inhibitörleri (bkz. Bölüm 4.3.), trisiklik antidepresanlar ve mirtazapin ile kombine edilerek kullanımında serotonerjik toksisiteye neden olabilir. Aşağıdakilerden birinin varlığında serotonin sendromu olasılığı akla gelmelidir:

- Spontan klonus
- Ajitasyon veya diyforez ile birlikte indüklenebilir veya oküler klonus
- Tremor ve hiperrefleksi
- Hipertoni ve 38°C'nin üstünde vücut sıcaklığına eşlik eden indüklenebilir veya oküler klonus.

Serotonerjik ilaçların kesilmesi genellikle hızlı bir düzelmeye sağlar. Tedavi semptomların tipi ve şiddetine bağlıdır.

Bazı hastalarda artmış INR ile majör kanama ve ekimozlar bildirildiğinden, tramadol ve kumarin türevleri (örneğin varfarin) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinen ketokonazol ve eritromisin gibi diğer aktif maddeler, tramadolün metabolizmasını (N-demetilasyon) ve muhtemelen aktif O-dimetilli metabolitinin metabolizmasını inhibe edebilirler. Bu tip etkileşimlerin klinik önemi araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8.).

Sınırlı sayıda çalışmada, antiemetik 5-HT3 antagonisti ondansetronun pre- veya post-operatif uygulanışı, post-operatif ağrısı olan hastalarda tramadol gereksinimini artırmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Deney hayvanlarında yüksek dozlarda organ gelişimi, kemikleşme ve neonatal mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Doğumdan önce veya doğum sırasında verilen tramadol uterus kasılmalarını etkilemez. Yeni doğanlarda, solunum hızında klinik önemi olmayan değişiklikler oluşturabilir. Gebelik sırasında kronik kullanımı neonatal yoksunluk belirtilerine yol açabilir.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında, anneye verilen dozun %0,1'i süte geçer.

Emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Genellikle, sadece bir kez tramadol verilışinden sonra emzirmeyi kesmek gerekmez.

Üreme yeteneği / Fertilité

Pazarlama sonrası gözlemlerdeki veriler tramadolün üreme yeteneği üzerine etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmaları tramadolün fertilité üzerine etkisini göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

TRAMTURK kullanırken araba ve makine kullanılmamalıdır. Bu durum diğer psikotropik maddelerle özellikle alkolle beraber kullanım durumunda ortaya çıkar.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ 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 $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tramadol kullanımı ile en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar bulantı ve baş dönmesidir, her ikisi de hastaların %10'undan fazlasında oluşur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (örneğin dispne, bronkospazm, hırıltı, anjiyonötik ödem) ve anafilaksi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: İştah değişiklikleri.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Halüsinasyonlar, konfüzyonel durum, uyku bozuklukları, deliryum, anksiyete ve kabus görme. Psikik advers reaksiyonlar TRAMTURK alışımlı takiben, kişiden kişiye değişen şiddette ve özellikle, kişiliğe ve tedavi süresine bağlı olarak oluşabilir. Bunlar mizaç değişiklikleri (genellikle öfori, bazen disfori), aktivitede değişiklikler (genellikle baskılanma, bazen artma), kognitif ve sensoriyel kapasitede değişikliklerdir (örneğin karar verme davranışı, algılama bozuklukları). İlaç bağımlılığı oluşabilir. Opiyat yoksunluğu sırasında oluşanlara benzer yoksunluk reaksiyonu belirtileri oluşabilir. Bu belirtiler: ajitasyon, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, hiperkinezi, tremor ve gastrointestinal belirtiler.

Çok seyrek: Tramadolün kesilmesi ile panik atakları, şiddetli anksiyete, halüsinasyonlar, paresteziler, tinnitus ve alışılmadık santral sinir sistemi belirtileri (örneğin konfüzyon, delüzyonlar, depersonalizasyon, gerçeklikten kopuş, paranoya) gözlenebilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi (sersemlik hali).

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali (somnolans).

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

Konvülsiyonlar, başlıca yüksek tramadol dozlarından sonra veya nöbet eşiğini düşürebilen tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında oluşmuştur (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5.).

Göz hastalıkları

Seyrek: Miyozis, midriyazis, bulanık görme.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kardiyovasküler regülasyon (çarpıntı, taşikardi). Bu advers reaksiyonlar özellikle intravenöz verilişte ve fiziksel stresli hastalarda oluşabilir.

Seyrek: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Kardiyovasküler regülasyon (postural hipotansiyon veya kardiyovasküler kollaps). Bu advers reaksiyonlar özellikle intravenöz verilişte ve fiziksel stresli hastalarda oluşabilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum baskılanması, dispne

Önerilen dozlar belirgin şekilde aşılsa ve diğer santral depresan maddeler birlikte alınırsa (bkz. Bölüm 4.5.) solunum depresyonu oluşabilir.

Astımda kötüleşme bildirilmiştir, ancak nedensel bir ilişki saptanamamıştır.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı.

Yaygın: Kusma, kabızlık, ağız kuruluğu.

Yaygın olmayan: Öğürme, gastrointestinal iritasyon (midede baskı hissi, şişkinlik), diyare.

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Birkaç izole vakada, tramadol tedavisi ile zamansal bağlantılı olarak, karaciğer enzim değerlerinde artış bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidrozis.

Yaygın olmayan: Deri reaksiyonları (örneğin kaşıntı, döküntü, ürtiker).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Motor güçsüzlük.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İşeme bozuklukları (disüri ve üriner retansiyon).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk (fatig).

Araştırmalar

Seyrek: Kan basıncında artış.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: 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 ile zehirlenme belirtilerinin, diğer santral etkili analjeziklerin (opioidler) etkilerine benzemesi beklenir. Bunlar özellikle miyozis, kusma, kardiyovasküler kollaps, komaya dek değişen bilinç bozuklukları, konvülsiyonlar ve solunumun durmasına kadar varan solunum depresyonudur.

Tedavi

Genel acil müdahale ilkeleri uygulanır. Solunum yolu açık tutulur (aspirasyon!), semptomlara göre solunum ve dolaşımın sürdürülmesi sağlanır. Mide, kusturma (bilinci açık hastalarda) veya gastrik yıkama ile boşaltılır. Solunum depresyonu için antidot naloksondur.

Hayvan deneylerinde naloksonun konvülsiyonlar üzerine etkisi yoktur. Bu vakalarda intravenöz diazepam verilmelidir.

Aktif kömür ve gastrik lavaj uygulaması ile yapılan gastrik dekontaminasyon, tramadolün yutulmasından sonraki 2 saat içinde yapılmalıdır. Yüksek dozlar veya yavaş-salımlı formülasyon zehirlenmelerinde söz konusu ise daha geç de uygulanabilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler / Diğer opioidler

ATC Kodu: N02AX02

Tramadol santral olarak etki gösteren bir opioid analjeziktir. μ , δ ve κ opioid reseptörleri üzerinde selektif olmayan saf bir agonisttir; μ reseptörlere afinitesi daha yüksektir. Analjezik etkisine katkıda bulunan diğer mekanizmalar, nöronal noradrenalin geri-alınımının inhibisyonu ve serotonin salımının artırılmasıdır.

Tramadol antitusif bir etkiye de sahiptir. Morfinin aksine, tramadolun analjezik dozları geniş bir aralıkta solunumu deprese edici etki oluşturmaz. Gastrointestinal motilite de az etkilenir.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler hafif olma eğilimindedir. Tramadolün potensinin, morfininkinin 1/10 (onda biri) ile 1/6 (altıda biri) arasında olduğu bildirilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntramüsküler uygulamadan sonra tramadol hızla ve tamamen emilir. Ortalama doruk serum konsantrasyonuna (C_{maks}) 45 dakika sonra erişilir ve biyoyararlanım yaklaşık %100'dür. Oral verilişten sonra tramadolün %90'ından fazlası emilir. Emilim yarılanma ömrü $0,38 \pm 0,18$ saattir.

Oral ve IV uygulama sonrası serum tramadol konsantrasyon eğrileri altındaki alanlar karşılaştırıldığında tramadol kapsüller için biyoyararlanım $68\pm\%13$ olarak gösterilmiştir. Diğer opioid analjeziklere kıyasla tramadol kapsüllerinin mutlak biyoyararlanımı oldukça yüksektir.

Kapsüllerin verilişinden sonra doruk plazma konsantrasyonuna 2 saat sonra erişilir. 100 mg tramadol tablet verilişinden sonra, $C_{maks} = 141\pm 40$ ng/ml olan doruk plazma konsantrasyonuna 4,9 saat sonra erişilir. 200 mg tablet verilişinden sonra, $C_{maks} = 260\pm 62$ ng/ml olan doruk plazma derişimine 4,8 saat sonra erişilir.

EAA olarak ölçülen biyoyararlanım derecesi bakımından tablet ve oral damlanın farmakokinetikleri ile kapsülün farmakokinetiği arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Oral kapsül ve tabletin C_{maks} değerleri arasında %10'luk bir farklılık vardır. Oral damla için C_{maks} 'a erişme süresi 1 saat, tablet için 1,5 saat ve kapsül için 2,2 saattir, oral sıvı formların hızlı emilimi olduğu gösterilmektedir.

Dağılım:

Tramadol yüksek bir doku afinitesine sahiptir ($V_{d,\beta} = 203\pm 40$ L). Plazma proteinlerine yaklaşık %20 oranında bağlanır.

Tramadol kan-beyin engelini ve plasenta engelini aşar. Sütte çok düşük miktarlarda etkin madde ve O-desmetil türevi bulunur (uygulanan dozun sırasıyla %0,1 ve %0,02'si).

Biyotransformasyon:

İnsanlarda tramadol başlıca N- ve O-demetilasyon ve O-demetilli ürünlerin glukuronik asitle konjugasyonu yoluyla metabolize edilir. Sadece O-desmetiltramadol farmakolojik yönden aktiftir. Diğer metabolitler arasında bireyler arası belirgin niceliksel farklılıklar vardır. Şimdiye dek, idrarda 11 metaboliti bulunmuştur. Hayvan deneyleri O-desmetiltramadolün ana bileşikten 2-4 kez daha güçlü olduğunu göstermiştir. Yarılanma ömrü $t_{1/2,\beta}$ (6 sağlıklı gönüllü) 7,9 saattir (aralık 5,4-9,6 saat) ve yaklaşık olarak tramadolünki kadardır.

Tramadolün biyotransformasyonunda yer alan CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimlerinden biri veya her ikisinin inhibisyonu, tramadol veya aktif metabolitin plazma konsantrasyonunu etkileyebilir. Şu ana dek klinik önemi olan etkileşimler bildirilmemiştir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü $t_{1/2,\beta}$ veriliş yolundan bağımsız olarak, yaklaşık 6 saattir. 75 yaşın üstündeki hastalarda yaklaşık 1,4 katı uzayabilir.

Tramadol ve metabolitleri hemen hemen tamamen böbrekler yoluyla atılırlar. Kümülatif üriner atılım, verilen dozun toplam radyoaktivitesinin %90'ıdır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon yetmezliğinde yarılanma ömrü hafif uzayabilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda, eliminasyon yarılanma ömrü 13,3±4,9 saat (tramadol) ve 18,5±9,4 saat (O-desmetiltramadol), bir uç vakada sırasıyla 22,3 saat ve 36 saat olarak gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 5 ml/dk) değerler 11±3,2 saat ve 16,9±3 saat, bir uç vakada sırasıyla 19,5 saat ve 43,2 saattir.

Tramadol terapötik doz aralığında doğrusal bir farmakokinetik profile sahiptir.

Serum konsantrasyonları ile analjezik etki arasındaki ilişki doza bağımlıdır, ancak bazı vakalarda belirgin şekilde değişir. Genellikle 100-300 mg/ml'lik bir serum konsantrasyonu etkilidir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tramadol terapötik doz aralığında doğrusal bir farmakokinetik profile sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tramadolün sıçanlarda ve köpeklerde 6-26 hafta süreyle oral ve parenteral, köpeklerde 12 ay oral tekrarlanarak verilmesinde, hematolojik, klinik kimyasal ve histolojik incelemeler, madde ile ilgili herhangi bir değişikliğe ilişkin bir kanıt göstermedi. Santral sinir sistemi belirtileri yalnızca terapötik aralığın belirgin olarak üstündeki yüksek dozlardan sonra oluştu: yerinde duramama, salivasyon, konvülsiyonlar ve kilo almada azalma. Sıçanlar ve köpekler sırasıyla 20 mg/kg ve 10 mg/kg oral dozlarını, köpekler 20 mg/kg rektal dozlarını herhangi bir reaksiyon olmaksızın tolere ettiler.

Sıçanlarda 50 mg/kg/gün dozunun üzerindeki tramadol dozları annede toksik etkilere neden oldu ve yenidoğan mortalitesini artırdı. Yavrularda ossifikasyon bozuklukları, vajina ve göz açılmasında gecikme şeklinde gelişme geriliği oluştu. Erkek ve dişi fertilitesi etkilenmedi. Tavşanlarda 125 mg/kg dozun üzerinde annede toksik etkiler ve yavrularında iskelet anormallikleri vardı.

Bazı *in-vitro* test sistemlerinde mutajenik etki kanıtı mevcuttu. *In-vivo* çalışmalar bu tip etkiler göstermedi. Şu ana dek elde edilen bilgilere göre, tramadol non-mutajenik olarak sınıflandırılabilir.

Tramadol hidroklorürün tümör oluşturma potansiyeli üzerine çalışmalar sıçanlarda ve farelerde gerçekleştirilmiştir.

Sıçanlardaki çalışmalar, tümör insidansında madde ile ilişkili herhangi bir artışa ilişkin bir kanıt göstermemiştir. Farelerdeki çalışmalarda, erkeklerde karaciğer hücre adenom insidansında bir artış (15 mg/kg üzeri dozlarda doz bağımlı anlamlı olmayan artış) ve dişilerde tüm doz gruplarında pulmoner tümörlerde bir artış (anlamlı, ancak doz-bağımlı değil) vardı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve doğrudan ışık almayan ortamda saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TRAMTURK, 2 mL'lik renksiz Tip I cam ampullerde 5 ampul içeren ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

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

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

Enjeksiyon hacminin hesaplanması:

1) Gerekli toplam tramadol hidroklorür dozunun mg olarak hesaplanması:

vücut ağırlığı (kg) x doz (mg/kg)

2) Enjekte edilecek, seyreltilmiş enjeksiyonluk tramadol hidroklorür çözelti hacminin hesaplanması:

toplam doz (mg) / seyreltilmiş çözeltinin uygun konsantrasyonu (mg/ml)

(aşağıdaki tabloya bakınız)

Yani; TRAMTURK, enjeksiyonluk su ile seyreltilmelidir. Aşağıdaki tablo hangi konsantrasyonların elde edildiğini göstermektedir (1 ml ampul 50 mg tramadol hidroklorür içerir).

TRAMTURK'un seyreltilmesi

Enjeksiyonluk su	Elde edilen konsantrasyon
2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Örnek hesaplama: 45 kg'lık bir çocuk için kilosu başına 1,5 mg tramadol hidroklorür verilmek istendiğinde; 67,5 mg tramadol hidroklorür verilmesi gereklidir. Bunun için 2 ml ampul 4 ml enjeksiyonluk su ile seyreltilir bu da ml'de 16,7 mg tramadol hidroklorür konsantrasyonunu verir. Daha sonra 4 ml seyreltilmiş çözelti (yaklaşık 67 mg tramadol hidroklorür) uygulanır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Türk İlaç ve Serum Sanayi A.Ş.

Bügdüz Mah. Enver Paşa Cad. No: 8

06750 Akyurt/Ankara

Tel: (0312) 837 67 67

Faks: (0312) 837 66 77

E-posta: info@turkilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2021/437

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.11.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
