

## 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

CONTRAMAL 100 mg/ml damla, çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her 20 damla (0,5 ml'ye eşdeğer) 50 mg tramadol hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Şeker	200 mg/ml
Sodyum siklamat BP 68	10 mg/ml
Sodyum sakkarin	5 mg/ml
Propilen glikol	150 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Damla.

Berrak, nane ve anason kokulu solusyon.

### 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 (tümör ağrısı ve şiddetli postoperatif ağrı) tramadolün günlük dozu 400 mg'ı (160 damla) aşmamalıdır.

### Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki gençlerde:

Olağan doz her 4 ila 6 saatte bir 50-100 mg tramadol hidroklorürdür (bkz. bölüm 5.1).

Ağrı orta derecede şiddetli ise 50 mg tramadol hidroklorür uygulanmalıdır. 30 ila 60 dakika içinde yeterli ağrı rahatlamaı olmazsa, ilave 50 mg uygulanabilir. Şiddetli ağrı durumunda başlangıç dozu olarak 100 mg tramadol hidroklorür verilebilir.

### Uygulama süresi:

CONTRAMAL hiçbir durumda mutlak gerektiğinden daha uzun süre kullanılmamalıdır. Hastalığın kökenine ve şiddetine göre, uzun süreli CONTRAMAL tedavisine ihtiyaç varsa düzenli ve dikkatli değerlendirmeler yapılmalı (gerekirse, tedavi içinde aralar verilmelidir) ve tedaviyene kadar süre devam edileceğine karar verilmelidir.

### Uygulama şekli:

Şekere damlatılarak ya da sıvı ile karıştırılarak aç karnına veya yemeklerden sonra alınabilir.

Damla sayısında bulunan tramadol hidroklorür miktarı:

Damla sayısı	Tramadol hidroklorür miktarı
1 damla	2,5 mg
5 damla	12,5 mg
10 damla	25 mg
15 damla	37,5 mg
20 damla	50 mg
25 damla	62,5 mg
30 damla	75 mg
35 damla	87,5 mg
40 damla	100 mg

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Diyaliz Hastaları /Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

#### **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**

CONTRAMAL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Alkol, hipnotikler, analjezikler, opioidler veya psikotropik madde içeren ilaçlarla oluşan akut intoksikasyonlarda,
- MAO inhibitörü alan veya son 14 gün içinde MAO inhibitörü almış olan hastalarda,
- Tedavi ile kontrol edilemeyen epilepsi hastalarında,
- Uyuşturucu yoksunluk tedavisi amacıyla
- 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**

- CONTRAMAL 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 oluşabileceğinden tedavi dikkatli uygulanmalıdır.

– *Uykıyla İlgili Solunum Bozuklukları*

Opioidler, merkezi uyku apnesi (CSA) ve uyku ile ilişkili hipoksemi dahil olmak üzere uyku ile ilgili solunum bozukluklarına neden olabilir.

Opioid kullanımı, doza bağlı bir şekilde CSA riskini artırır. CSA'lı hastalarda toplam opioid dozunu azaltmayı düşünün.

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

– *Serotonin sendromu*

Diğer serotonerjik tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde tramadol veya tek başına tramadol alan hastalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.5, 4.8 ve 4.9).

Diğer serotonerjik tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi klinik olarak endikeyse, özellikle tedavinin başlangıcında ve doz artışlarında hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir. Serotonin sendromunun semptomları arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, ruh hali değişiklikleri, otonomik dengesizlik, nöromusküler anormallikler ve/veya gastrointestinal semptomlar bulunur.

Serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, semptomların şiddetine bağlı olarak doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Serotonerjik ilaçların kesilmesi genellikle hızlı iyileşmeye yol açar.

- CONTRAMAL'in bağımlılık potansiyeli düşüktür. Özellikle uzun süreli kullanımdan sonra tolerans, psikolojik ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. İlaç kötüye kullanımına veya bağımlılığa yatkın hastalarda CONTRAMAL tedavisi kısa sürelerde ve ciddi tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır. Bir hasta artık tramadol tedavisine ihtiyaç duymadığında, yoksunluk semptomlarını önlemek için dozun kademeli olarak azaltılması önerilebilir.
- CONTRAMAL opioid bağımlı hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun değildir. Bir opioid agonisti olduğu halde CONTRAMAL morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaz.
- 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.

– 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>%Prevelans</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

– *Çocuklarda ameliyat sonrası kullanım*

Yayımlanmış literatürde, obstrüktif uyku apnesi için tonsillektomi ve/veya adenoidektomi sonrası çocuklarda postoperatif olarak kullanılan tramadolün nadir fakat hayatı tehdit eden advers olaylara neden olduğu bildirilmiştir. Çocuklara postoperatif ağrının giderilmesi için tramadol uygulandığında, son derece dikkatli olunmalı ve solunum depresyonu da dahil olmak üzere opioid toksisitesi semptomları için yakından izlenmelidir.

– *Solunum fonksiyon bozukluğu olan çocuklar*

Tramadol, nöromüsküler rahatsızlıkları, şiddetli kalp veya solunum hastalığı, üst solunum veya pulmoner enfeksiyonları, çoklu travma veya kapsamlı cerrahi prosedürleri olanlar dahil olmak üzere solunum fonksiyonlarında bozulma olabilecek çocuklarda kullanılması önerilmez. Bu faktörler opioid toksisitesinin semptomlarını kötüleştirebilir.

– Benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi yatıştırıcı ilaçların birlikte kullanılmasının riskleri: Benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi CONTRAMAL ve yatıştırıcı ilaçların birlikte kullanımı sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölümlerle sonuçlanabilir. Bu riskler nedeniyle, bu yatıştırıcı ilaçların birlikte reçetelenmesi, yalnızca alternatif tedavi seçenekleri olmayan hastalar için uygundur. Ancak, sedatiflerle birlikte CONTRAMAL

verilmesi gerekli görülürse, etkili olan en düşük doz kullanılmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

Hastalar, solunum depresyonu ve sedasyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Bu bağlamda, hastaların ve bakıcılarının bu semptomlar hakkında bilgilendirilmesi şiddetle tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.5).

– *Adrenal yetmezlik*

Opioid analjezikler bazen, izleme ve glukokortikoid replasman tedavisi gerektiren geri dönüşümlü adrenal yetmezliğe neden olabilir. Akut veya kronik adrenal yetmezlik belirtileri şunları içerebilir:

Bunlara şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma, düşük tansiyon, aşırı yorgunluk, iştah azalması ve kilo kaybı dahildir.

– 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.

– CONTRAMAL damla 10 mg/ml sodyum siklamat ve 5 mg/ml sodyum sakkarin içermektedir bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

– Bu tıbbi ürün şeker içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

CONTRAMAL, 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. CONTRAMAL tedavisi sırasında MAO inhibitörleri ile aynı etkileşimler dışlanamaz.

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

Farmakokinetik çalışmaların sonuçları, CONTRAMAL ile birlikte veya öncesinde simetidin (karma fonksiyonlu oksidoz 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.

CONTRAMAL'in, tedavide selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI) serotonin norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRI) gibi serotonerjik ilaçlarla, MAO inhibitörleri (bkz bölüm 4.3), trisiklik antidepresanlar ve mirtazapin ile kombine edilerek kullanımında serotonin sendromuna neden olabilir. Aşağıdakilerden birinin varlığında serotonin sendromu olasılığı akla gelmelidir:

- Spontan klonus,
- Ajitasyon veya diyaferez 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 düzelme 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-demetilli metabolitinin metabolizmasını inhibe edebilirler. Bu tip etkileşimlerin klinik önemi araştırılmamıştır (bölüm 4.8'e bakınız).

Tramadol hidroklorür, opioid aktivitesi için CYP2D6 metabolizması yoluyla aktivasyon gerektirir. CYP2D6'yı inhibe eden ilaçlar, tramadol hidroklorürün etkinliğini azaltabilir.

Sınırlı sayıda çalışmada, antiemetik 5-HT<sub>3</sub> antagonisti ondansetronun pre- veya postoperatif uygulandığı, postoperatif ağrısı olan hastalarda tramadol gereksinimini artırmıştır.

Benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi yatıştırıcılar:

Opioidlerin benzodiazepinler veya ilgili ilaçlar gibi yatıştırıcı ilaçlarla birlikte kullanımı, ilave bir SSS depresan etkisi nedeniyle sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskini artırır. Eş zamanlı kullanım dozu ve süresi sınırlı olmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Veri bulunmamaktadır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon****Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Tramadolün kadınlardaki güvenliliği kanıtlanmadığından CONTRAMAL Damla korunma yöntemi uygulamayan kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. CONTRAMAL Damla kullanan kadınlar uygun bir doğum kontrolü yöntemi uygulamalıdır.

**Gebelik dönemi**

Tramadol ile yapılan hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda yeni doğanlarda organ gelişiminde, kemik büyümesinde ve mortalite hızında etkiler gözlenmiştir. Teratöjenik etkiler gözlenmemiştir. Tramadol plasentayı geçer. İnsanda gebelikte tramadolün güvenliliği ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Bu yüzden CONTRAMAL Damla 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. Yenidoğanlarda, solunum hızında klinik önemi olmayan değişiklikler oluşturabilir. Gebelik sırasında kronik kullanımı neonatal yoksunluk belirtilerine yol açabilir.

**Laktasyon dönemi**

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 güçlüğü ve solunum sorunlarına neden olabilme riski mevcuttur.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Pazarlama sonrası gözlemlerdeki veriler tramadolün üreme yeteneği üzerine etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmaları, tramadolün fertilite üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

CONTRAMAL uyku haline ve baş dönmesine neden olabilir ve bu şekilde sürücülerin veya makine kullanıcıların reaksiyonlarını bozabilir. CONTRAMAL kullanırken araba ve makine kullanılmamalıdır. Bu durum diğer psikotropik maddelerle özellikle alkolle beraber kullanım durumunda ortaya çıkar.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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).

CONTRAMAL 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, anjiyönötik ödem) ve anafilaksi.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: İştah değişiklikleri

Bilinmiyor: Hipoglisemi

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Seyrek: Halüsinasyonlar, konfüzyonel durum, uyku bozuklukları, deliryum, anksiyete ve kabus görme. Psikişik advers reaksiyonlar CONTRAMAL alınışını takiben, kişiden kişiye değişen şiddette ve özellikte, kişiliğe ve tedavi süresine bağlı olarak oluşabilir. Bunlar ruh hali 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, uyku bozuklukları, hiperkinezi, tremor ve gastrointestinal belirtiler.

Tramadolün kesilmesi ile çok seyrek rastlanan diğer semptomlar : panik atakları, şiddetli anksiyete, halüsinasyonlar, pareteziler, tinnitus ve alışılmadık santral sinir sistemi belirtileri (örneğin konfüzyon, delüzyonlar, depersonalizasyon, gerçeklikten kopuş, paranoya).

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş dönmesi (sersemlik hali).

Yaygın: Baş ağrısı, uyku hali

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

Konvülsiyonlar, başlıca yüksek tramadol dozlarından sonra veya nöbet eşiğini düşürebilen tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında oluşmuştur (bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız).

Bilinmiyor: Serotonin sendromu.

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Miyozis, midriyazis, bulanık görme

### **Kardiyak hastalıkları**

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

Seyrek: Bradikardi

### **Vasküler hastalıkları**

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 hastalıkları**

Seyrek: Solunum baskılanması, dispne

Önerilen dozlar belirgin şekilde aşılsa ve diğer santral depresan maddeler birlikte alınırsa (bölüm 4.5'e bakınız) solunum depresyonu oluşabilir.

Astımda kötüleşme bildirilmiştir, ancak nedensel bir ilişki saptanamamıştır.

Bilinmiyor: Hıçkırık

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, kabızlık, ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: mide bulantısı, gastrointestinal rahatsızlık (midede baskı hissi, şişkinlik), diyare

### **Hepato-biliyer hastalıkları**

Sıklık kategorisi bilinmeyen: 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 bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Seyrek: Motor güçsüzlük

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: İşeme bozuklukları (disüri ve üriner retansiyon)

### **Genel bozukluklar**

Yaygın: Yorgunluk

### **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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 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. Ayrıca, serotonin sendromunun meydana geldiği bildirilmiştir.

### *Tedavi*

Genel acil müdahale ilkeleri uygulanır. Solunum yolu açık tutulur (aspirasyon!), semptomlara göre solunum ve dolaşımın sürdürülmesi sağlanır. 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 CONTRAMAL 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.  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  opioid reseptörler üzerinde selektif olmayan saf bir agonisttir;  $\mu$  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.

### Pediyatrik popülasyon

Tramadolün enteral ve parenteral uygulamasının etkileri yenidoğandan 17 yaşına kadar 2000'in üzeri pediyatrik hastanın katıldığı klinik çalışmalarda araştırıldı. Bu çalışmalarda incelenen analjezi endikasyonları; postoperatif ağrı (özellikle abdominal), diş çekimi sonrası gözlenen

ağrı, kırık, yanık ve travma sonucu ve 7 gün analjezik tedaviye gereksinim duyulan diğer ağrılı durumlar idi.

2 mg/kg tek dozda veya 8 mg/kg/gün dozuna kadar (400 mg/gün dozuna kadar) multipl dozlarda tramadolün etkinliği plasebodan daha yüksek ve parasetamol, nalbufin , petidin veya düşük doz morfinden daha fazla veya eşit düzeyde idi. Tramadol'n güvenlilik profili erişkinler ve 1 yaş üzeri pediyatrik hastalarda benzerdi (bkz bölüm 4.2).

## 5.2. Farmakokinetik zellikler

### Genel zellikler

#### Emilim:

Oral verilişten sonra tramadolün %90'ından fazlası emilir. Ortalama mutlak biyoyararlanımı, birlikte alınan yemeklerden bağımsız olarak yaklaşık %70'dir. Emilen ve metabolize olmayan mevcut tramadol arasındaki bu farklılığın muhtemel nedeni ilk-geçiş etkisidir. Oral uygulama sonrası ilk geçiş etkisi maksimum %30'dur.

Sıvı formdaki tramadol oral uygulama sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna 1,2 saat sonra erişmekte olup  $C_{maks}=309\pm90$  ng/ml idi. Aynı dozdaki tramadol katı formda uygulama sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna 2 saat sonra erişmekte olup  $C_{maks}=280\pm49$  ng/ml idi.

#### Dağılım:

Tramadol yüksek bir doku afinitesine sahiptir ( $V_{d,\beta}=203\pm40$  L). Plazma proteinlerine yaklaşık %20 oranında bağlanır.

Tramadol kan-beyin engelini ve plasenta engelini açar. Sütte çok kk 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. Őimdiye dek, idrarda 11 metaboliti bulunmuştur. Hayvan deneyleri O-desmetiltramadoln ana bileşikten 2-4 kez daha güçlü olduğunu göstermiştir. Yarılanma mr  $t_{1/2,\beta}$  (6 sağlıklı gönüllü) 7,9 saattir (aralık 5,4-9,6 saat) ve yaklaşık olarak tramadolnki kadardır.

Tramadolün biyotransformasyonunda rol oynayan CYP3A4 ve CYP2D6 izoenzimlerinin bir veya her iki tipinin inhibisyonu, tramadol veya aktif metabolitinin plazma konsantrasyonunu etkileyebilir. Şu ana dek klinik önemi olan etkileşimler bildirilmemiştir.

#### Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü  $t_{1/2,\beta}$  verilmiş 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  $13,3 \pm 4,9$  saat (tramadol) ve  $18,5 \pm 9,4$  saat (O-desmetiltramadol), bir uç vakada sırasıyla 22,3 saat ve 36 saat olarak gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi  $< 5 \text{ ml/dk}$ ) değerler  $11 \pm 3,2$  saat ve  $16,9 \pm 3$  saat, bir uç vakada sırasıyla 19,5 saat ve 43,2 saattir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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.

#### Pediyatrik popülasyon

Tramadol ve O-desmetiltramadol'ün 1-16 yaş hastalarda tek veya multipl oral doz farmakokinetik verileri, doz vücut ağırlığına uygun verildiğinde erişkinlerle genellikle benzerdi fakat 8 yaş ve altı çocuklarda kişiler arası daha yüksek değişkenlik göstermekteydi.

Tramadol ve O-desmetiltramadol'ün 1 yaşın altındaki çocuklarda farmakokinetik verileri araştırılmıştır fakat tam olarak tanımlanmamıştır. Bu yaş grubunu dahil eden çalışmalardan alınan bilgi, CYP2D6 yolu ile O-desmetiltramadol oluşma hızının bebeklerde sürekli arttığını ve erişkinlerin CYP2D6 aktivite düzeyine 1 yaşında ulaşıldığını göstermektedir. Ayrıca, 1 yaşın altındaki çocuklarda tam gelişmemiş glukuronidasyon sistemi ve renal fonksiyon, O-desmetiltramadolün yavaş eliminasyonuna ve birikmesine neden olabilir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tramadolün sıçanlarda ve köpeklerde 6-26 hafta süreyle oral ve parenteral, köpeklerde 12 ay oral tekrarlanarak verilisinde, 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

Potasyum Sorbat

Gliserin

Propilen Glikol

Şeker

Sodyum Siklamat BP 68

Sodyum Sakkarin

Cremophor RH 40

Mintoil

Flavour Anise

Deiyonize Su

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

## **6.3. Raf mr**

36 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 ml’lik cam şişelerde.

## **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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GRUNENTHAL GmbH/Almanya lisansı ile

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.ř.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4 34467

Maslak /Sarıyer/İstanbul

0212 366 84 00

0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

181/13

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 15.01.1997

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KB’N YENİLENME TARİHİ**

15.05.2023