KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONTRAMAL damla 100 mg/ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 20 damla (0.5 ml'ye eşdeğer) 50 mg tramadol hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sukroz	200 mg/ml
Sodyum siklamat	10 mg/ml
Sodyum sakarin	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 yanıta 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 (160 damla) aşmamalıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki gençlerde : 4-6 saatte bir 50-100 mg tramadol dozlarında uygulanabilir.

Uygulama süresi:

CONTRAMAL ile tedavide, ilaç bağımlılığı ve çekilme bulgularının oluşmasını engellemek için mümkün olan endikasyonlarda tedavi süresi kısa tutulmalı ve intermitan uygulama yapılmalıdır. CONTRAMAL 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:
Şekere damlatılarak ya da sıvı ile karıştırılarak aç karnına veya yemeklerden sonra alınabilir.

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: 1-12 yaş arasındaki çocuklarda tek dozda 1-2 mg/kg tramadol kullanılır. Toplam günlük doz 8 mg/kg olmakla birlikte, günlük 400 mg (160 damla) tramadol dozu aşılmamalıdır

Yaş	Vücut ağırlığı	Damla sayısı
1	10 kg	4-8
3	15 kg	6-12
6	20 kg	8-16
9	30 kg	12-24
12	45 kg	18-36

Geriyatrik 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 içindeki bileşenlerden 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

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 oluşabilir
- 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.

- CONTRAMAL'in bağımlılık potansiyeli düşüktür. Uzun dönem kullanımda tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişebilir. İlaç kötüye kullanımına veya bağımlılığa yatkın hastalarda CONTRAMAL tedavisi kısa sürelerde ve ciddi tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.
- CONTRAMAL opioid bağımlı hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun değildir. Bir opioid agonisti olduğu halde CONTRAMAL morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaz.
- 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 sukroz içermektedir. Nadir kalıtımsal 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 kullanımı 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) verilişi, analjezik etkiyi azaltabilir ve etki süresini kısaltabilir.

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

CONTRAMAL'in, tedavide selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRİ) serotonin norepinefrin geri-alım inhibitörleri (SNRİ) 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 diyaforez 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).

Sınırlı sayıda çalışmada, antiemetik 5-HT_3 antagonisti ondansetronun pre- veya postoperatif uygulanışı, postoperatif ağrısı olan hastalarda tramadol gereksinimini artırmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

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 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
Emzirme sırasında, anneye verilen dozun %0.1'i süte geçer.
Emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir.

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

Üreme yeteneği / Fertilite
Pazarlama sonrası gözlemlerdeki veriler tramadolün üreme yeteneği üzerine etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Hayvan çalışmaları tramadolün fertilite üzerine etkisini göstermemiştir.

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 özelikle alkolle beraber kullanım durumunda ortaya çıkar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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, anjiyonörotik ödem) ve anafilaksi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Seyrek: iştah değişiklikleri

Psikiyatrik hastalıkları
Seyrek: halüsinasyonlar, konfüzyonel durum, uyku bozuklukları, deliryum, anksiyete ve kabus görme. Psişik advers reaksiyonlar CONTRAMAL alınışını takiben, kişiden kişiye değişen şiddette ve özellikte, 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. Tramadolün kesilmesi ile çok seyrek rastlanan diğer semptomlar : panik atakları, şiddetli anksiyete, halüsinasyonlar, paresteziler, tinnitus ve alışılmadık santral sinir sistemi belirtileri (örneğin konfüzyon, delüzyonlar, depersonalizasyon, gerçeklikten kopuş, paranoya).

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın : baş dönmesi (sersemlik hali).
Yaygın : başağrısı, 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 (bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız).

Göz hastalıkları
Seyrek: miyozis, midriyazis, bulanık görme

Kardiyovasküler 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 hastalıkları
Seyrek: solunum baskılanması, dispne
Önerilen dozlar belirgin şekilde aşılırsa ve diğer santral depresan maddeler birlikte alınırsa (bölüm 4.5'e bakınız) 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 rahatsızlık (midede baskı hissi, şişkinlik), diyare

Hepato-biliyer hastalıkları
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 sistemi bozuklukları
Seyrek: motor güçsüzlük

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: işeme bozuklukları (disüri ve üriner retansiyon)

Genel bozukluklar
Yaygın: fatig (yorgunluk)

Araştırmalar:
Seyrek : kan basıncında artış

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 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. μ, δ ve κ opioid reseptörler 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

Emilim:
Intramusküler uygulamadan sonra tramadol hızlıca ve tamamen emilir; 45 dakika sonra ortalama pik serum konsantrasyonuna (C_{maks}) erişilir ve biyoyararlanım yaklaşık %100'dür. Oral verilişten sonra tramadolün %90'ından fazlası emilir. Emilim yarılanma ömrü 0.38 ± 0.18 saattir.

Oral ve i.v uygulama sonrası serum tramadol konsantrasyon eğrileri altındaki alanlar karşılaştırıldığında tramadol kapsüller için biyoyararlanım 68±%13 olarak gösterilmiştir. Diğer opioid analjeziklere kıyasla tramadol kapsüllerinin mutlak bioyararlanımı oldukça yüksektir.

Kapsüllerin verilişinden sonra doruk plazma konsantrasyonuna 2 saat sonra erişilir. 100 mg CONTRAMAL retard tablet verilişinden sonra, C_{maks}=141±40 ng/mL olan doruk plazma konsantrasyonuna 4.9 saat sonra erişilir. 200 mg tablet verilişinden sonra, C_{maks}=260±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±40 L). Plazma proteinlerine yaklaşık %20 oranında bağlanır.

Tramadol kan-beyin engelini ve plasenta engelini aşar. Sütte çok küçük 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 metabolitinin 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 < 5ml/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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tramadolün sıçanlarda ve köpeklerde 6-26 hafta süreyle oral ve parenteral, köpeklerde 12 ay oral tekrarlanarak verilişinde, 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 oluşmaksızın 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
Gliserol %85
Propilen Glikol
Sukroz
Sodyum Siklamat
Sodyum Sakkarin
Makrogolgliserol Hidroksistearat
Nane Yağı
Yapay Anason Tatlandırıcı
Saf Su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında 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 önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj 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.Ş.
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. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--