

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Retard HEXAL 100 mg depottabletti
Tramadol Retard HEXAL 200 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tramadol Retard HEXAL 100 mg:
Yksi depottabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia:
8,3 mg nopeasti vapautuvaa tramadolihydrokloridia
91,7 mg hitaasti vapautuvaa tramadolihydrokloridia

Apuaine: yksi depottabletti sisältää 56,1 mg laktoosia.

Tramadol Retard HEXAL 200 mg:
Yksi depottabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia:
16,7 mg nopeasti vapautuvaa tramadolihydrokloridia
183,3 mg hitaasti vapautuvaa tramadolihydrokloridia

Apuaine: yksi depottabletti sisältää 112,0 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

100 mg: valkoinen ja vihreä, pyöreä, kaksikerroksinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä TR/100 R

200 mg: valkoinen ja vihreä, pyöreä, kaksikerroksinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä TR/200 R

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikeiden ja vaikeiden kiputilojen hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Tramadolihydrokloridin annostus tulee mukauttaa kivun vaikeusasteen ja potilaan yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Annossuositukset ovat suuntaa-antavia. Potilaalle tulee aina antaa pienin mahdollinen annos, jolla kipu pysyy tehokkaasti hallinnassa. Kroonisen kivun hoidon tulisi tapahtua kiinteän

annosteluaikataulun mukaisesti.

Aloitusannos on yleensä 100 mg tramadolihydrokloridia (depottablettina) kahdesti vuorokaudessa (aamuisin ja iltaisin). Jos kivunlievitys ei ole riittävä, annosta voidaan suurentaa tasolle 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai 200 mg kahdesti vuorokaudessa.

Annosvälin tulee olla vähintään 8 tuntia.

Tiettyjä kliinisiä erityistilanteita lukuunottamatta tramadolihydrokloridin kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 400 mg.

Tramadolihydrokloridia ei saa milloinkaan käyttää kauemmin kuin kivunlievityksen kannalta on ehdottoman välttämätöntä. Mikäli perussairauden luonne ja vaikeusaste edellyttävät pitkäaikaista kivunhoitoa, tramadolihydrokloridianalgesian jatkamisen tarve tulee arvioida huolellisesti lyhyin ja säännöllisin väliajoin (hoito voidaan tarvittaessa keskeyttää).

Alle 12-vuotiaat lapset

Tramadolidepottabletit eivät sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille (≤ 75 -vuotiaille) ei yleensä ole tarpeen, ellei potilaalla ole merkkejä maksan tai munuaisten toimintahäiriöistä. Yli 75-vuotiaille vanhuksilla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla pidentynyt. Siksi annosväliä tulee pidentää yksilöllisesti.

Munuaisten ja maksan toimintahäiriö/dialyysi

Tramadolidepottabletteja ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Lievemmissä munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintatapauksissa annosvälin pidentämistä tulee harkita.

Antotapa

Depottabletit tulee ottaa kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa, ja ne voidaan ottaa aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Tramadolihydrokloridia ei tule käyttää seuraavissa tapauksissa

- tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (tramadolihydrokloridi) tai jollekin valmisteeseen apuaineista
- alkoholin, unilääkkeiden, keskushermostoon vaikuttavien kipulääkkeiden, opioidien tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden aiheuttama akuutti myrkytys
- MAO-estäjien samanaikainen käyttö tai niiden käyttö edeltäneiden 14 vuorokauden aikana (ks. kohta 4.5)
- epilepsia, joka ei ole hallinnassa.

Tramadolihydrokloridia ei tule käyttää opioidiriippuvaisten potilaiden korvaushoitoon (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadolihydrokloridi on lievästi riippuvuutta aiheuttava aine. Pitkäaikaiskäyttö voi johtaa toleranssin sekä psyykkisen ja fyysisen riippuvuuden kehittymiseen.

Jos potilaalla on taipumusta lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeriippuvuuteen, hoitoa tulee antaa vain lyhytaikaisesti huolellisen lääketieteellisen seurannan alaisena.

Tramadolihydrokloridi ei sovi opioidiriippuvaisten potilaiden korvaushoitoon. Vaikuttava aine on

opioidiagonisti, mutta se ei hillitse morfiinin vieroitusoireita.

Terapeuttisia annoksia käytettäessä on ilmoitettu kouristuskohtauksia. Suositeltua enimmäisvuorokausiannosta (400 mg) suurempien annosten käyttö saattaa suurentaa riskiä. Kouristuskohtausten riski saattaa suurentua, jos tramadolihydrokloridia käytetään samanaikaisesti kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5). Potilaille, joilla on epilepsia tai taipumus saada kouristuskohtauksia, tulee antaa tramadolihydrokloridia vain pakottavista syistä.

Tramadolihydrokloridin käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

- opioidiriippuvuus
- tuntemattomasta syystä johtuva tajunnan tason lasku, sokki
- hengityskeskukseen ja hengitystoiminnan häiriöt
- aivopaineen kohoamiseen, pään vammaan tai opioidien aiheuttamaan herkistymisreaktioon liittyvät häiriöt
- munuaisten ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Erityisen varovasti on hoidettava potilaita, joilla on hengitysvajaus tai jotka saavat samanaikaisesti jotain keskushermostoa lamaavaa lääkettä (ks. kohta 4.5) tai jos tramadolihydrokloridin suurin suositeltu vuorokausiannos ylittyy (ks. kohta 4.9) , koska hengityslaman mahdollisuutta ei voi näissä tilanteissa sulkea pois.

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolihydrokloridia ei tule antaa samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

Hengenvaarallisia keskushermostoon, hengityskeskukseen ja verenkiertoon kohdistuvia yhteisvaikutuksia on havaittu potilailla, jotka saivat MAO-estäjiä opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä edeltäneiden 14 vuorokauden aikana. Tällaisten MAO-estäjihoidon yhteydessä esiintyvien yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois tramadolihydrokloridinkaan kohdalla.

Kun tramadolihydrokloridia annetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa (esim. alkoholi), keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset saattavat voimistua (ks. kohta 4.8).

Farmakokineettisten nykytietojen perusteella kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, kun simetidiiniä (entsyyminästäjä) annetaan ennen tramadolihydrokloridia tai samanaikaisesti sen kanssa.

Ennen kipulääkkeitä tai samanaikaisesti niiden kanssa annettu karbamatsepiini (entsyymi-induktori) saattaa heikentää analgeettista vaikutusta ja lyhentää vaikutuksen kestoa.

Agonistien/antagonistien yhdistelmien (esim. buprenorfiini, nalbufiini, pentatsosiini) ja tramadolihydrokloridin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska on olemassa teoreettinen mahdollisuus, että puhtaan agonistin analgeettinen vaikutus heikkenee näissä olosuhteissa.

Tramadolihydrokloridi saattaa aiheuttaa kouristuskohtauksia ja voimistaa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien, trisyklisten masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden ja muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden kouristuksia aiheuttavia vaikutuksia.

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu yksittäisinä tapauksina, kun terapeuttisia tramadolihydrokloridiannoksia on käytetty samanaikaisesti muiden serotonergisten aineiden kuten

selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai MAO-estäjien kanssa. Serotoniinireseptorin oireita voivat olla sekavuus, levottomuus, kuume, hikoilu, ataksia, hyperrefleksia, myoklonia ja ripuli. Oireet paranevat nopeasti, kun serotonergisen aineen käyttö lopetetaan. Hoitotoimenpiteet riippuvat oireiden tyypistä ja vaikeusasteesta.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti tramadolihydrokloridia ja kumariinijohdannaisia (esim. varfariini), sillä joillakin potilailla on ilmoitettu INR-arvon nousua, suuria verenvuotoja ja mustelmanmuodostusta.

CYP3A4-entsyymiä estävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli, ritonaviiri ja erytromysiini saattavat estää tramadolihydrokloridin metaboliaa (N-demetylaatio) sekä todennäköisesti myös sen farmakologisesti aktiivisen O-desmetyylimetaboliitin metaboliaa. Tämän yhteisvaikutuksen kliinisiä seurauksia ei ole tutkittu.

Tramadolihydrokloridin analgeettinen vaikutus välittyy osittain noradrenaliinin takaisinoton eston ja serotoniinin (5-HT) vapautumisen tehostumisen kautta. Kun tutkimuksissa annettiin oksentelua hillitsevää 5-HT₃-antagonisti ondansetronia pre- ja postoperatiivisesti, tramadolihydrokloridiannosta piti suurentaa hoidettaessa postoperatiivista kipua. Tutkimuksia ei ole tehty, mutta voidaan olettaa että myös muut 5-HT₃-antagonistit aiheuttavat samantyyppisiä yhteisvaikutuksia tramadolihydrokloridin kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tramadolihydrokloridi läpäisee istukan. Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadolihydrokloridiannokset ovat vaikuttaneet elinten kehittymiseen, luun muodostumiseen ja aiheuttaneet vastasyntyneiden kuolleisuutta (ks. kohta 5.3). Tramadolihydrokloridin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi kokemusta. Siksi tramadolihydrokloridia ei tule käyttää raskauden aikana.

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadolihydrokloridi ei vaikuta kohdun supisteluun. Se saattaa aiheuttaa muutoksia vastasyntyneen hengitystiheydessä, mutta nämä vaikutukset eivät yleensä ole kliinisesti merkitseviä. Tramadolihydrokloridin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle.

Imetys

0,1 % tramadolihydrokloridin annoksesta erittyy ihmisellä rintamaitoon. Siksi tramadolihydrokloridia ei tule käyttää imetyksen aikana. Kerta-annos tramadolihydrokloridia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myös ohjeiden mukaan otettuna tramadolihydrokloridi saattaa vaikuttaa reaktiokykyyn siinä määrin, että kyky ajaa autoa, käyttää koneita tai työskennellä vaarallisessa ympäristössä heikentyy. Tämä koskee erityisesti samanaikaista alkoholin käyttöä, hoidon aloitusvaihetta, siirtymistä vaikuttavasta aineesta toiseen ja muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden tai antihistamiinien samanaikaista käyttöä. Jos tramadolihydrokloridi heikentää potilaan reaktiokykyä, häntä tulee varoittaa ajamasta autoa ja käyttämästä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset (>1/10), yleiset (>1/100, <1/10), melko harvinaiset (>1/1000, <1/100), harvinaiset (>1/10 000, <1/1000) ja hyvin harvinaiset (<1/10 000), yleisyyttä ei tunneta (ei voida arvioida olemassa olevan tiedon perusteella).

Kunkin yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset ilmoitetaan alenevan vakavuuden mukaisessa järjestyksessä

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja huimaus, joita esiintyy yli 10 %:lla potilaista.

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioneuroottinen edeema) ja anafylaksi.

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset: hallusinaatiot, sekavuus, ahdistuneisuus, unihäiriöt ja painajaiset.

Vaikeusasteeltaan ja luonteeltaan yksilöllisiä psyykkisiä haittavaikutuksia voi esiintyä tramadolihydrokloridin ottamisen jälkeen (persoonallisuudesta ja lääkityksen kestosta riippuen). Näitä ovat mielialan muutokset (yleensä hilpeys, joskus dysforia), aktiivisuustason muutokset (yleensä aktiivisuuden väheneminen, joskus lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokyvyn muutokset, havaintokyvyn häiriöt).

Tramadolihydrokloridin käyttö voi aiheuttaa riippuvuutta (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus.

Yleiset: päänsärky, raukeus.

Harvinaiset :ruokahalun muutokset, parestesiat, vapina, hengityslama, epileptiformiset kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtyminen.

Hengityslamaa voi ilmaantua, jos suositusmäärät ylittyvät tai jos potilas saa samanaikaisesti muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Epilepsiatyyppisiä kouristuksia esiintyi pääasiassa suurten tramadolihydrokloridiannosten jälkeen tai mikäli samanaikaisesti käytettiin kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Hyvin harvinaiset: kierto huimaus.

Silmät

Harvinaiset: näön hämärtyminen.

Sydän

Melko harvinaiset: vaikutus verenkierron säätelyyn (sydämentykytys, tihentynyt syke, posturaalinen hypotensio tai verenkierron romahtaminen). Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä erityisesti silloin, kun lääke annetaan laskimoon, sekä fyysisesti rasittuneilla potilailla.

Harvinaiset: bradykardia.

Verisuonisto

Harvinaiset: verenpaineen nousu.

Hyvin harvinaiset: kuumotus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: hengityslama.

Astman pahenemista on myös ilmoitettu, mutta syy-yhteyttä tramadolihydrokloridiin ei ole vahvistettu.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi.

Yleiset: ummetus, suun kuivuminen, oksentelu.

Melko harvinaiset: yökkäily, ruoansulatuskanavan ärsytys (paineen tuntu vatsassa, turvotus), ripuli.

Maksa- ja sappi

Hyvin harvinaiset: maksaentsyymiarvojen nousua on ilmoitettu temporaalisessa yhteydessä tramadolihydrokloridin terapeuttiseen käyttöön.

Iho- ja ihonalainen kudokset

Yleiset: hikoilu.

Melko harvinaiset: ihoreaktiot (esim. kutina, ihottuma, nokkosihottuma).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: lihasheikkous.

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinaiset: virtsaamishäiriöt (virtsaamisvaikeudet ja virtsaumpi).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: väsymys.

Vieroitusoireita, jotka muistuttavat opiaattivieroituksen aikana tavattavia oireita, voi ilmetä: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet. Muita hyvin harvinaisia vieroitusoireita voivat olla paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset CNS-oireet.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Periaatteessa tramadolihydrokloridimyrkytyksen oireet ovat opioidianalgeeteille tyypillisiä oireita. Näitä ovat mioosi, oksentelu, verenkiertokollapsi, hypotensio, sedaatio, kooma, epileptikohtaukset ja hengityslama hengityspysähdykseen asti.

Yliannostuksen hoito

Tärkeintä on, että hengitystiet pidetään avoimina ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Lääkehiilen antoa tulee harkita, jos hengenvaarallisen annoksen ottamisesta on kulunut korkeintaan 1 tunti.

Hengityslama voidaan hoitaa antamalla naloksonia, mahdollisesti toistuvina annoksina.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että naloksoni oli tehoton kouristuskohtausten hoidossa. Potilaille, jotka saavat toistuvia kouristuskohtauksia tulee antaa diatsepaamia laskimonsisäisesti.

Tramadolihydrokloridia eliminoiduu vain äärimmäisen vähän hemodialyysissä ja hemofiltraatiossa, joten niitä ei tulisi käyttää yksinään akuutin yliannostuksen hoidossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, muut opioidit

ATC-koodi: N02AX02

Tramadolihydrokloridi on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas μ -, δ - ja κ -opioidireseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti μ -reseptoreihin. Muut sen analgeettiseen tehoon vaikuttavat mekanismit ovat noradrenaliinin neuronaalisen takaisinoton esto ja serotoniinin vapautumisen lisääminen.

Tramadolihydrokloridilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolihydrokloridilla ei ole hengitystä lamaavaa vaikutusta laajalla analgeettisella annosalueella. Tramadolihydrokloridin sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat suhteellisen vähäisiä. Tramadolihydrokloridin teho on 1/10 – 1/6 verrattuna morfiiniin.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen annon jälkeen tramadolihydrokloridi imeytyy noin 90-prosenttisesti. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta siihen. Imeytyneen tramadolihydrokloridin ja muuttumattomassa muodossa olevan tramadolihydrokloridin määrän ero johtuu todennäköisesti vähäisestä ensikierron metaboliasta. Ensikierron metabolia on enintään 30 % oraalisen annostelun jälkeen.

Suun kautta annettujen depottablettien (200 mg) laskettu huippupitoisuus plasmassa oli 487 ± 127 ng/ml ja t_{\max} $4,06 \pm 1,03$ h vakaassa tilassa päivänä 5. Tramadolihydrokloridilla on suuri affiniteetti kudoksiin ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Se sitoutuu seerumin proteiineihin noin 20-prosenttisesti.

Tramadolihydrokloridin farmakokineettinen profiili on lineaarinen terapeuttisella annosalueella. Seerumin tramadolihydrokloridipitoisuuksien ja analgeettisen vaikutuksen suhde riippuu annoksesta, mutta se voi yksittäistapauksissa vaihdella huomattavasti. Seerumin tramadolihydrokloridipitoisuus 100–300 ng/ml on yleensä tehokas.

Tramadolihydrokloridi läpäisee sekä veri-aivoesteen että istukan. Tramadolihydrokloridi ja sen metaboliitti O-desmetyylitramadoli erittyvät rintamaitoon hyvin vähäisessä määrin (0,1 % ja 0,02 % annoksesta).

Tramadolihydrokloridi metaboloituu ihmisellä pääasiassa N- ja O-demetylaation kautta sekä O-demetylaatiotuotteiden glukuronikonjugaation kautta. Vain O-desmetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien suhteen yksilöiden välillä esiintyy merkittäviä määrällisiä eroja. Tähän mennessä virtsasta on tavattu 11 metaboliittia. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että O-desmetyylitramadolin teho on 2–4-kertainen lähtöaineeseen verrattuna. Sen puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ (6 terveellä vapaaehtoisella) on 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4 – 9,6 tuntia) ja on suurin piirtein sama kuin tramadolihydrokloridin puoliintumisaika.

Tramadolihydrokloridin metaboliaan osallistuvien CYP3A4- ja CYP2D6-isoentsyymien esto saattaa vaikuttaa tramadolihydrokloridin tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa. Tähän mennessä kliinisesti relevantteja yhteisvaikutuksia ei ole ilmoitettu.

Tramadolihydrokloridin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on 6 tuntia reitistä riippumatta, mutta se saattaa pidentyä 1,4-kertaiseksi yli 75-vuotiailla potilailla.

Tramadolihydrokloridi ja sen metaboliitit erittyvät lähes täysin munuaisten kautta. Kumulatiivinen erittyminen virtsaan on noin 90 % annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta. Puoliintumisaika voi pidentyä hieman potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta.

Maksakirroosipotilailla eliminaation puoliintumisaika oli $13,3 \pm 4,9$ tuntia (tramadolihydrokloridi) ja $18,5 \pm 9,4$ h tuntia (O-desmetyylitramadoli). Äärimmäisissä tapauksissa nämä arvot olivat 22,3 tuntia ja 36 tuntia. Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) arvot

olivat $11 \pm 3,2$ tuntia ja $16,9 \pm 3$ tuntia. Äärimmäisissä tapauksissa arvot olivat 19,5 tuntia ja 43,2 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa, joissa tramadolihydrokloridia annettiin rotille ja koirille suun kautta ja parenteraalisesti 6–26 viikon ajan ja koirille suun kautta 12 kuukauden ajan, ei havaittu tramadolihydrokloridialtistukseen liittyviä hematologisia, kliinis-kemiallisia eikä histologisia muutoksia. Vasta suurilla (huomattavasti terapeuttisen annosalueen ylittävillä) annoksilla esiintyi keskushermostoon kohdistuvia vaikutuksia kuten levottomuutta, syljenerityksen lisääntymistä, kouristuksia ja painonnousun hidastumista. Rotat sietivät 20 mg/kg oraalisia annoksia ja koirat 10 mg/kg oraalisia annoksia ja 20 mg/kg rektaalisia annoksia ilman hättävaiikutuksia.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa tramadolihydrokloridi annoksena 50 mg/kg/vrk tai yli aiheutti rotalla toksisia vaikutuksia emolle ja lisäsi vastasyntyneiden kuolleisuutta. Jälkeläisillä havaittiin kehityshäiriöitä, kuten luutumishäiriöitä sekä vaginan ja silmien avautumisen viivästymistä. Urosrottien hedelmällisyys ei heikentynyt. Naarailla havaittiin gestaation todennäköisyyden heikentymistä suuremmilla annoksilla (yli 50 mg/kg/vrk). Emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja jälkeläisten luustoepämüodostumia havaittiin kaniinilla annostasolla 125 mg/kg tai yli.

Näyttöä mutageenisista vaikutuksista saatiin muutamista *in vitro* -koejärjestelmistä. *In vivo* -tutkimuksista ei saatu näyttöä mutageenisista vaikutuksista. Tämänhetkisen tiedon perusteella tramadolihydrokloridia voidaan pitää ei-mutageenisena aineena.

Tramadolihydrokloridin tuumorigeenista potentiaalia on tutkittu rotalla ja hiirellä. Aineesta johtuvasta tuumori-insidenssin suurenemisesta ei saatu näyttöä rotalla. Uroshiirillä havaittiin hepatosellulaaristen adenoomien insidenssin nousua (annosriippuvaisesti tasosta 15 mg/kg ylöspäin, ei merkitsevää nousua) ja naarashiirillä keuhkokasvainten insidenssin nousua (nousu merkitsevää mutta ei annosriippuvaista) kaikissa annosryhmissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Nopeasti vapautuva kerros

laktoosimonohydraatti

kalsiumvetyfosfaattidihydraatti

maissitärkkelys

mikrokiteinen selluloosa

natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

magnesiumstearaatti

vedetön kolloidinen piidioksidi

Hitaasti vapautuva kerros

laktoosimonohydraatti

hypromelloosi

povidoni K 25

magnesiumstearaatti

vedetön kolloidinen piidioksidi

hydrattu risiiniöljy

vihreä väriaine (kinoliinikeltainen E (104), indigokarmiini (E 132) ja aluminiumhydroksidi).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot:

10, 20, 30, 50, 60 ja 100 depottablettia PP/Al läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 19650

200 mg: 19651

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.05.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.03.2011