

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tramadol Retard Sandoz 100 mg depottabletti

Tramadol Retard Sandoz 150 mg depottabletti

Tramadol Retard Sandoz 200 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tramadol Retard Sandoz 100 mg depottabletti. Yksi tabletti sisältää 100 mg tramadolihydrokloridia.

Tramadol Retard Sandoz 150 mg depottabletti. Yksi tabletti sisältää 150 mg tramadolihydrokloridia.

Tramadol Retard Sandoz 200 mg depottabletti. Yksi tabletti sisältää 200 mg tramadolihydrokloridia.

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valmisteen kuvaus:

Tramadol Retard Sandoz 100 mg depottabletti on pyöreä luonnonvalkoinen tabletti.

Tramadol Retard Sandoz 150 mg depottabletti on luonnonvalkoinen kapselinmuotoinen tabletti.

Tramadol Retard Sandoz 200 mg depottabletti on luonnonvalkoinen kapselinmuotoinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikean ja keskivaikean kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Jollei ole syytä käyttää muunlaista annostusta, käytetään seuraavia annoksia:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Aloitusannos on tavallisesti 100 mg tramadolihydrokloridia kahdesti vuorokaudessa, aamulla ja illalla.

Annosväli ei saa olla alle 8 tuntia.

Jos kivunlievitys ei ole riittävä tällä annoksella, voidaan annosta nostaa seuraavasti:

150 mg tramadolihydrokloridia 2 kertaa vuorokaudessa tai

200 mg tramadolihydrokloridia 2 kertaa vuorokaudessa.

Depottabletit niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kera, eikä niitä saa jakaa eikä purra. Lääke voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai erikseen.

Suosittelut annokset ovat ohjeellisia.

Yleensä tulee käyttää pienintä analgeettisesti vaikuttavaa annosta. 400 mg:n vuorokausiannos on yleensä riittävä. Ainoastaan poikkeuksellisissa hoitotilanteissa se voidaan ylittää.

Tramadolia ei tule missään olosuhteissa käyttää kauemmin kuin on ehdottomasti välttämätöntä. Mikäli sairauden luonne ja vaikeusaste edellyttävät kivun pitkäaikaishoitoa tramadolilla, potilaan tilannetta on huolellisesti ja säännöllisesti seurattava (ja mahdollisesti pidettävä hoitotaukoja) hoidon jatkamisen tarpeen selvittämiseksi.

Lapset:

Tramadoli ei sovi alle 12-vuotiaille lapsille.

Ikääntyneet potilaat:

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa ikääntyneille, korkeintaan 75-vuotiaille potilaille, joilla ei ole kliinistä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Yli 75-vuotiaille potilailla lääkkeen poistuminen elimistöstä saattaa olla hidastunut. Tällaisessa tapauksessa annosteluväliä on tarpeen mukaan pidennettävä potilaan tilanteen mukaisesti.

Munuaisten vajaatoiminta/dialyysi ja maksan vajaatoiminta:

Tramadolia ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta. Keskeiväikeassa vajaatoiminnassa tulee harkita annosteluvälin pidentämistä.

4.3 Vasta-aiheet

Tramadolia ei pidä antaa potilaille

- jotka ovat yliherkkiä tramadolille tai tabletin apuaineille (ks. kohta 6.1)
- joilla on akuutti alkoholi-, hypnootti-, analgeetti-, opioidi- tai psyykenlääkemyrkytys
- jotka käyttävät tai ovat viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana käyttäneet MAO:n estäjiä
- joilla on hoitamaton epilepsia

Tramadolia ei saa käyttää huumausaineiden vieroitushoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tramadolia on käytettävä varovasti potilailla, joilla esiintyy opioidiriippuvuutta tai joilla on päähän kohdistunut vamma tai jotka ovat sokissa tai joiden tajunnan taso on tuntemattomasta syystä laskenut tai joilla on hengityskeskukseen tai hengitystoiminnan häiriöitä tai joilla kallonsisäinen paine on suurentunut.

Valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Jotkut potilaat ovat saaneet kouristuksia jo suositelluilla tramadoliannoksilla. Riski saattaa olla suurempi annoksen ylittäessä suositellun suurimman vuorokausiannoksen (400 mg). Tramadoli saattaa lisätä epileptisten kohtausten vaaraa potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät muita epileptistä kynnystä alentavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotilaita tai epileptisille kohtauksille alttiita potilaita tulee ainoastaan pakottavissa tapauksissa hoitaa tramadolilla.

Tramadoli aiheuttaa harvoin riippuvuutta. Pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta. Hoitoannoksilla vieroitusoireita on raportoitu frekvenssillä 1/8000. Riippuvuutta tai väärinkäyttöä on raportoitu harvemmin. Tämän takia jatkuvan kivunlievityksen kliininen tarve on arvioitava säännöllisesti uudelleen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeaineriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla tramadolihoidon tulee olla lyhytkestoista ja tapahtua tarkassa lääkärin valvonnassa.

Tramadoli ei sovellu korvaushoidoksi opioidiriippuvaisille potilaille. Vaikka tramadoli on opioidiagonisti, sillä ei voida estää morfiinivieroituksen oireita.

Joitakin Tramadolien käytön yhteydessä esiintyneitä hyponatremiatapauksia on ilmoitettu tuotteen markkinoille saattamisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että vakavat elektrolyytihäiriöt ovat mahdollisia Tramadol-hoidon aloittamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tramadolia ei pidä käyttää yhdessä monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa (ks. kohta 4.3).

Tramadolin käyttö yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden tai alkoholin kanssa saattaa voimistaa keskushermostovaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan simetidiinin (entsyymi-inhibiittori) käyttö ennen tramadolin antoa tai samanaikaisesti sen kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä interaktioita. Karbamatsapiinin (entsyymi-induktori) edeltävä tai samanaikainen käyttö saattaa heikentää ja lyhentää tramadolin analgeettista vaikutusta.

Tramadolin käyttö yhdessä agonistis-antagonististen valmisteiden (esim. buprenorfiinin, nalbufiinin, pentatsosiinin) kanssa ei ole suositeltavaa, sillä puhtaan agonistin analgeettinen vaikutus saattaa teoriassa tällöin heikentyä.

Tramadoli voi saada aikaan kouristuksia ja voimistaa selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien, trisyklisten masennuslääkkeiden, antipsykoottien ja muiden epileptistä kohtauskynnystä alentavien lääkeaineiden kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.

Yksittäistapauksina on raportoitu serotoniinioireyhtymän kehittymistä potilaille, jotka samanaikaisesti ovat käyttäneet tramadolia muiden serotoninerjistien lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) kanssa. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esim. sekavuus, kiihtyneisyys, kuume, hikoilu, ataksia, hyperrefleksia, myoklonus ja ripuli. Serotoninerjistien lääkkeiden käytön lopettaminen yleensä nopeasti helpottaa oireita. Tilanteen vaatima lääkehoito riippuu oireiden luonteesta ja vaikeudesta.

Tramadolin yhteiskäytössä kumariiniantikoagulanttien, esim. varfariinin, kanssa on oltava varovainen, koska joillakin potilailla on ilmennyt INR (International normalized ratio)-arvojen kohoamista ja verenpurkaumia.

Tunnetut sytokromi CYP3A4:ää inhiboivat lääkkeet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat inhiboida tramadolin metaboloitumista (N-demetylaatiota) sekä todennäköisesti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboloitumista. Tämän interaktion kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

Tramadolin 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, tramadoliannosta piti suurentaa hoidettaessa postoperatiivista kipua.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläinkokeissa hyvin korkeat tramadoliannokset ovat aiheuttaneet muutoksia elinten kehittämisessä, luutumisen ja neonataalikuolleisuudessa. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa, joten sitä ei saa käyttää raskaana oleville naisille.

Ennen synnytystä tai sen aikana annettu tramadoli ei vaikuta kohdun supistuvuuteen. Lääke saattaa vaikuttaa vastasyntyneen hengitystiheyteen, mutta tällä ei ole tavallisesti kliinisesti merkitystä.

Imetysaikana noin 0,1% äidin saamasta annoksesta erittyy rintamaitoon. Tramadolin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Rintaruokintaa ei tavallisesti tarvitse keskeyttää yksittäisen tramadoliannoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tramadoli saattaa aiheuttaa huimausta ja/tai väsymystä ja sillä on ohjeiden mukaan käytettynäkin vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Nämä vaikutukset voivat voimistua alkoholin vaikutuksesta, hoidon alussa tai annosta muutettaessa, tai jos samaan aikaan käytetään muita keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä tai antihistamiineja. Jos potilas saa oireita, häntä on varoitettava autolla ajamisesta tai koneiden käytöstä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1000, <1/100), harvinainen (>1/10 000, <1/1000), hyvin harvinainen (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Sydän:

Melko harvinainen: kardiovaskulaariset säätelyhäiriöt (palpitaatiot, takykardia, posturaalinen hypotensio tai kardiovaskulaarinen kollapsi). Nämä haittavaikutukset ilmenevät varsinkin laskimonsisäisen annon yhteydessä sekä fyysisesti kuormittuneilla potilailla.

Harvinainen: bradykardia, verenpaineen nousu

Hyvin harvinainen: punastuminen.

Hermosto:

Hyvin yleinen: huimaus

Yleinen: päänsärky, tokkuraisuus

Harvinainen: ruokahalun muutokset, parestesiat, vapina, hengityslama, epileptiformiset kouristukset, tahattomat lihaskouristukset, poikkeava koordinaatio, pyörtäminen. Hengityslamaa voi ilmetä, jos tramadolien suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Epileptiformisia kouristuksia on tavattu korkeiden tramadoliantosten jälkeen tai samanaikaisen muun kouristuskyynystä alentavan lääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hyvin harvinainen: huimaus.

Psyykkiset häiriöt:

Harvinainen: hallusinaatiot, sekavuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, painajaiset. Psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka vaihtelevat yksilöstä toiseen voimakkuudeltaan ja luonteeltaan (riippuen persoonallisuudesta ja lääkityksen kestosta), voi ilmetä. Näitä ovat mielialan muutokset (tavallisesti eläatio, toisinaan dysforia), aktiivisuuden muutokset (tavallisesti vähentyminen, toisinaan lisääntyminen) sekä kognition ja aistitoimintojen muutokset (esim. päätöksentekokäyttäytymisen muutokset, havaintohäiriöt). Tramadolien käyttö voi aiheuttaa riippuvuutta.

Silmät:

Harvinainen: näön hämärtyminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Harvinainen: hengenahdistus.

Astman pahenemista on raportoitu, mutta syy-yhteyttä tramadoliin ei ole voitu osoittaa.

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: pahoinvointi.

Yleinen: oksentelu, ummetus, suun kuivuminen.

Melko harvinainen: oksentamistunne, vatsaärsytys, vatsakipu (esim. paineentunne, kylläisyyden tunne), ripuli.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleinen: hikoilu.

Melko harvinainen: allergiset iho-oireet (esim. kutina, ihottuma, nokkosihottuma).

Luusto, lihakset ja sidekudos:
Harvinainen: lihasheikkous.

Maksa ja sappi:
Hyvin harvinainen: tilapäinen maksaentsyymiarvojen kohoaminen

Munuaiset ja virtsatie:
Harvinainen: virtsaamisen häiriöt ja/tai vähäinen virtsaneritys

Immuunijärjestelmä:
Harvinainen: allergiset reaktiot (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioödeema) ja anafylaksia.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: väsymys.

Tuntematon: hyponatremia.

Seuraavia tyypillisiä opiaattien vieroitusoireita voi esiintyä: agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Muita hyvin harvinaisia vieroitusoireita voivat olla paniikkikohtaukset, vaikea ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja muut keskushermosto-oireet.

4.9 Yliannostus

Oireet: Periaatteessa tramadolimyrkytyksestä odotettavissa olevat oireet ovat samankaltaisia kuin muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti miöosi, oksentelu, pyörtyminen, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengitystoiminnan lamaaneminen (jopa hengityspysähdys).

Hoito: Tilanteessa sovelletaan yleisiä ensiaputoimenpiteitä. Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraatio) ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Lisäksi voidaan antaa lääkehiiltä.

Hengitystoiminnan lamaanemista voidaan hoitaa naloksonilla. Eläinkokeissa naloksonilla ei ollut vaikutusta kouristuksiin. Kouristustapauksessa potilaalle tulee antaa laskimoon diatsepaamia.

Hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähäisessä määrin. Näin ollen tramadolin aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio ei riitä detoksifikaatiohoidoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut opioidit.

ATC-koodi: N02AX02.

Tramadoli on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen puhdas μ -, δ - ja κ -reseptoriagonisti, jolla on suurin affiniteetti μ -reseptoriin. Tramadoli vaikuttaa analgeettisesti myös estämällä noradrenaliinin takaisinottoa hermosoluihin ja lisäämällä serotoniinin eritystä.

Tramadolilla on yskänärsytystä vähentävä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei ole laajalla analgeettisella annosalueella hengitystoimintaa lamaavaa vaikutusta. Se ei myöskään vaikuta maha-suolikanavan motiliteettiin. Sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin vaikutusvoimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10-1/6 morfiinin vaikutusvoimakkuudesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesta tramadoliannoksesta imeytyy yli 90 %. Sen keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 %, eikä samanaikainen ruokailu vaikuta hyötyosuuteen. Ero imeytyneen ja plasmassa todetun muuttumattoman tramadolin määrän välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Oraalisesta annoksesta metaboloituu ensikierrossa kuitenkin enimmillään vain 30 %.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Noin 20 % tramadolista on sitoutuneena plasman proteiineihin. Huippupitoisuus plasmassa (141 ± 40 ng/ml) saavutetaan 4,9 tunnin kuluttua 100 mg:n depottabletin oton jälkeen. 200 mg:n depottabletilla vastaava pitoisuus (260 ± 62 ng/ml) saavutetaan 4,8 tunnin kuluttua.

Tramadoli läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Hyvin pieni määrä tramadolia ja sen O-demetyyli metaboliittia kulkeutuu äidinmaitoon (0,1 % ja 0,02 % annoksesta).

Tramadolin eliminaation puoliintumisaika, $t_{1/2\beta}$, on noin 6 tuntia riippumatta antotavasta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliintumisaika saattaa olla noin 1,4 kertaa pitempi.

Ihmisellä tramadolin metabolia koostuu pääasiassa N- ja O-demetylaatiosta sekä O-demetylaatiotuotteiden glukuronikonjugaatiosta. Sytokromi P450 isoentsyymit, CYP3A4 ja CYP2D6, osallistuvat tramadolin metaboliaan. Metaboliiteista ainoastaan O-demetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti henkilöstä toiseen. Toistaiseksi virtsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-demetyylitramadoli on vaikutukseltaan 2-4 kertaa voimakkaampi kuin tramadoli. Sen puoliintumisaika (7,9 h; vaihteluväli 5,4-9,6 h; 6 tervettä vapaaehtoista) on suunnilleen sama kuin tramadolin.

CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien tramadolin metaboliasta vastaavien isoentsyymien inhibiitio voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei toistaiseksi ole raportoitu.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. Radioaktiivisen annoksen kokonaisaktiivisuudesta 90 % erittyy virtsan mukana. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta saattaa hieman pidentää tramadolin puoliintumisaikaa. Maksakirroosipotilailla tramadolin eliminaation puoliintumisaika oli $13,3 \pm 4,9$ t ja O-demetyylitramadolin $18,5 \pm 9,4$ t. Yhdessä ääritapauksessa ajat olivat 22,3 t ja 36 t. Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma <5 ml/min) vastaavat puoliintumisajat olivat $11 \pm 3,2$ t ja $16,9 \pm 3$ t sekä ääritapauksessa 19,5 t ja 43,2 t.

Tramadolin farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Tramadolin analgeettinen vaikutus riippuu annosvasteisesti sen pitoisuudesta plasmassa, mutta suhde vaihtelee huomattavasti yksilöstä toiseen. Vaikutus saadaan tavallisesti aikaan pitoisuudella 100-300 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa, joissa annettiin tramadolia rotille ja koirille suun kautta ja parenteraalisesti 6-26 viikon ajan ja koirille suun kautta 12 kuukautta, ei todettu hematologisia, kliinisiä-kemiallisia tai histologisia muutoksia. Keskushermostovaikutuksia (levottomuus, lisääntynyt syljeneritys, kouristukset, hidastunut painonnousu) todettiin vain suurilla, terapeuttisen annosalueen huomattavasti ylittävillä annoksilla. Rotat sietivät oraalisia 20 mg/kg -annoksia ja koirat oraalisia 10 mg/kg- sekä rektaalaisia 20 mg/kg -annoksia ilman haittavaikutuksia.

Tramadolin antaminen 50 mg/kg/vrk ja sitä suurempina annoksina aiheutti myrkytysvaikutuksia tiineissä rotissa ja lisäsi vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Poikasissa tramadoli aiheutti luutumishäiriöitä ja vaginan ja silmien avautumisen viivästyistä. Aine ei vaikuttanut urosten fertiiliteettiin. Suuret annokset (50 mg/kg/vrk tai sitä suuremmat annokset) vähensivät naaraiden

tiineysfrekvenssiä. Tramadoliannos 125 mg/kg ja sitä suuremmat annokset aiheuttivat myrkytysvaikutuksia tiineissä kaneissa sekä luustoepämuodostumia poikasissa.

Tramadolilla on todettu mutageenisia vaikutuksia eräissä *in vitro* -kokeissa. Vastaavia vaikutuksia ei ole havaittu tutkimuksissa *in vivo*. Tähänastisten tietojen perusteella tramadoli voidaan luokitella ei-mutageeniseksi aineeksi.

Tramadolin onkogeenisyyttä on tutkittu rotilla ja hiirillä. Tramadolialtistus ei näyttänyt lisäävän kasvainten ilmaantuvuutta rotilla. Uroshiirillä hepatosyytiadenooman ilmaantuvuus lisääntyi annosriippuvaisesti annoksilla ≥ 15 mg/kg, mutta muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Naarashiirillä puolestaan keuhkokasvainten ilmaantuvuus lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi kaikilla annostasoilla, mutta lisäys ei ollut annosriippuvainen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, hydroksipropyyliselluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 20, 30, 50, 60, 100 ja 100x1 tabletin Al/PVC-läpipainopakkaus.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisiä käyttö- ja käsittelyohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
C. F. Tietgens Boulevard 40
DK-5220 Odense SØ
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Tramadol Retard Sandoz 100 mg: 19303
Tramadol Retard Sandoz 150 mg: 19304
Tramadol Retard Sandoz 200 mg: 19305

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.08.2011